

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 18

**LES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES
DU FOIE DE L'ENFANT
(à propos de 11 cas)**

Travail des Services de Pédiatrie de Lyon
et du Centre Léon-Bérard

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jamal El Din, Gilles ASSI

Ancien Externe des Hôpitaux

né le 12 Décembre 1944

à LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. R. L. ALDO CARREL

Année 1973 - 74

LES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES
DU FOIE DE L'ENFANT

à propos de 11 cas

Travail des Services de Pédiatrie de Lyon
et de Centre Léon-Bérard

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

À l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jamal El Din, Gilles ASSI

Ancien Élève des Hôpitaux

né le 12 Décembre 1944

https://archive.org/details/IA41552611_0007

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

**LES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES
DU FOIE DE L'ENFANT
(à propos de 11 cas)**

Travail des Services de Pédiatrie de Lyon
et du Centre Léon-Bérard

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jamal El Din, Gilles ASSI

Ancien Externe des Hôpitaux

né le 12 Décembre 1944

à LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - 1973

LES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES
DU FOIE DE L'ENFANT
(A propos de 11 cas)

Travail des Services de Pédiatrie de Lyon
et du Centre Léon-Bérard



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 28 Janvier 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jamal El Din, Gilles ASSI

Assist. Externe des Hôpitaux

né le 12 Décembre 1944

à LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

Médecine — Grange Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
Alexis Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.
Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences agrégé) -

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de Conférences Agrégé) -

Sciences odontologiques : Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET -

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut universitaire de technologie n° 1 - Directeur :
Professeur FEUVRAIS L.

Institut universitaire de technologie n° 2 - Directeur :
Professeur GALLET, Directeur ENSAM -

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J. H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL**

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie – M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie – M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie – M. le Professeur COLOBERT Louis

M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie – M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques et Statistiques – M. SITE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Physiologie – M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique – M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie médicale – M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Sciences Sociales et Economie médicale – M. le Professeur ROCHE Louis.

2ème Cycle :

Anatomie pathologique – M. le Professeur TOMMASI Michel

M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie – M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Cardiologie – M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive – M. le Professeur GOINARD Pierre

Chirurgie générale – M. le Professeur LIARAS Henri

M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie infantile – M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie osseuse et orthopédique – M. le Professeur DE MOURGUES Georges

M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Dermatologie – M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie – M. le Professeur MORNEX René

Gastro-entérologie – M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale – M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie — M. X

Hémobiologie — M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène — M. SEPETJIAN Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Maladies infectieuses — M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Maladie du sang — M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale — M. le Professeur MORNEX René

Médecine Légale — M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail — M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie — M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé

Neuro-chirurgie — M. le Professeur MANSUY Louis

Neurologie — M. le Professeur DEVIC Michel

M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique — M. GARMIER René, Agrégé

Ophthalmologie — M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie — M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre

Parasitologie — M. X

Pédiatrie — M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie — M. X

Pneumo-phtisiologie — M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie — M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie — M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé

M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie — M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie chirurgicale — M. le Professeur FRANCILLON Jacques

M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale — M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie — M. le Professeur FREIDEL Jacques

Urgence-Réanimation — M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé

Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie — M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé.

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur M. DARGENT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé P. MOLLARD

Monsieur le Professeur Agrégé M. MAYER

Mademoiselle le Docteur M. BRUNAT

A MA FEMME

Tout mon amour.

A MES PARENTS

*Qu'ils trouvent dans ce travail la concrétisation de leurs espoirs, de leurs efforts
et toute mon affection filiale.*

A MON FRERE

Mon amitié fraternelle.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

Il m'a accueilli dans sa famille, qu'il soit assuré de mon souvenir impérissable.

A MA BELLE-MERE

A MON FILLEUL

A MA FAMILLE, A MA BELLE FAMILLE

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Marcel DARGENT

Il a accepté de nous faire l'honneur de présider le jury de notre thèse. Nous lui dédions ce travail en modeste hommage pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service où nous avons pu suivre son éminent enseignement et où il a suscité notre admiration par sa science mais aussi par son humanisme.

Qu'il veuille bien l'accepter en gage de notre dévouement respectueux.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

Monsieur le Professeur LARBRE F.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger notre travail qu'il connaît bien pour avoir soigné une grande partie de ces enfants. Nous l'assurons de notre respect.

Monsieur le Professeur M. MAYER

Nous lui témoignons notre gratitude de bien vouloir juger notre travail, ainsi que notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé lors de notre trop bref passage dans son service.

Monsieur le Professeur P. MOLLARD

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury, et nous l'assurons de notre profond respect.

Mademoiselle le Docteur M. BRUNAT

Elle nous a aidé dans ce travail sans épargner ni sa peine ni son temps, nous permettant une fois de plus d'apprécier son dynamisme, la justesse de son jugement, ses conseils judicieux et son accueil. Qu'elle trouve entre ces lignes l'assurance de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Docteur POMMATAU

Nous lui devons personnellement une très grande reconnaissance. Nous avons avec plaisir passé trois semestres auprès de lui pendant lesquels il a guidé nos premiers pas thérapeutiques. Nous avons apprécié son sens clinique, sa gentillesse. Son enseignement, ses conseils laisseront sur nous une empreinte ineffaçable.

Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude et de notre dévouement total.

A Monsieur le Docteur J.J. BOURGOIN

Notre passage dans son laboratoire a été riche d'enseignements. Nous le remercions, qu'il soit assuré de notre amitié.

A Monsieur le Docteur J. COLON

Nous avons maintes fois pu apprécier son esprit et surtout sa gentillesse.

A tous ceux du Centre LEON BERARD

Chacun d'entre eux nous a appris quelque chose. Leur accueil et notre passage parmi eux sont d'inoubliables et agréables souvenirs.

Aux infirmières

Notre admiration pour leur dévouement s'est mué en reconnaissance dans certaines circonstances familiales.

Nous remercions Messieurs les Professeurs

JEUNE

JAUBERT DE BEAUJEU

LARBRE

FRANCOIS

BETHENOD

GILLY

GODINOT

qui nous ont confiés leur observations.

Madame le Docteur

J. GILLY pour les examens histologiques.

A NOS MAITRES DE L'EXTERNAT

Messieurs les Professeurs **CUILLERET**

CREYSSEL

FREIDEL

DARGENT

FRANCOIS

CROIZAT

THIERS

MAGNIN

A tous nos maîtres à la Faculté et dans les Hôpitaux.

“La recherche de la vérité est rude, mais d’autre part, elle est facile, car si personne ne peut la découvrir entièrement, on ne passe jamais complètement à côté d’elle.

Chacun ajoute quelque chose à notre connaissance de la nature et tous ces faits réunis constituent un ensemble qui finit par être imposant”.

ARISTOTE

INTRODUCTION

A partir de 11 cas de tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant observées de 1964 à 1971 dans les services de Pédiatrie lyonnais et au Centre Léon Berard, nous avons essayé de rechercher les progrès réalisés dans ce domaine et de mettre en évidence les facteurs pronostics et les résultats de la thérapeutique.

Notre étude a été réalisée à partir de l'observation des données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, biologiques. De ces faits découle le diagnostic affirmé par la laparotomie et l'anatomopathologie. Les différentes thérapeutiques utilisées à ce jour seront passées en revue en insistant sur le traitement chirurgical actuellement seul efficace et permettant des survies à 5 ans et plus.



HISTORIQUE

Avant 1900, le cancer primitif du foie de l'enfant et de l'adolescent semble quelque peu méconnu et n'est signalé qu'à titre de curiosité.

En 1854, NOEGGERALT publie un cas de cancer primitif du foie chez le nouveau-né en émettant l'hypothèse d'une affection congénitale possible.

En 1875, WEST rapporte deux cas chez des nourrissons : un garçon de neuf mois et une fille de quatre mois. DUZAN, en 1876, dans sa thèse sur les tumeurs malignes de l'enfance ne cite que deux cas de tumeur maligne hépatique. WIRCHOW pratiquant six mille nécropsies n'en découvre que cinq cas. HANOT et GILBERT publiant vingt quatre cas de tumeurs primitives du foie ne rapportent aucun cas concernant l'enfant ou l'adolescent.

Ce n'est qu'au début du vingtième siècle, que vont se développer les travaux concernant cette affection.

EGGEL, en 1901, entreprend un travail sur 163 cas de cancer primitif du foie, mais ne cite qu'un seul cas chez l'enfant, le cas de PEPPER. La première publication importante fut celle réalisée par ACLAND et DUDGEON en 1902, qui publieront huit cas de cancer primitif du foie chez l'enfant. En 1905, STEFFEN sera le premier auteur à souligner la fréquence non négligeable de cette affection chez l'enfant en réunissant trente neuf cas de néoplasmes hépatiques dont cinq seulement sont secondaires. PHILIP reprenant le travail de STEFFEN, en 1907, apporte douze nouveaux cas. PETRONE, la même année, publie dans "PEDIATRIA" de Naples une monographie. En 1909, WILKE publie plusieurs cas de l'association "sarcome hépatique - sarcome surrénalien". CASTLE, en 1914, groupe dans une étude quarante deux cas de cancer primitif du foie chez l'enfant, GRIFFITH, en 1918, en ajoute une dizaine. Parallèlement, nous citerons les publications de HIPPEL, 1910, de YAMAGIWA, en 1911, qui réalise une importante classification anatomopathologique. Enfin, celle de DEIPERT, 1912.

Puis en 1929, KILFOY et TERY portent leur étude sur quarante quatre cas. En 1933, Siméone Frédérico ARGUETA, soutint une thèse où il réunit dix neuf observations. La mê-

me année, DUCAS et ALBOT rassemblent soixante neuf cas. En 1936, l'américain STEINER collecte soixante et onze cas d'hépatocarcinome de l'enfance. La thèse de Madame KARLIN-WEISSMANN, 1939, porte sur les tumeurs des organes digestifs abdominaux chez l'enfant, elle relève dans la littérature, cent dix cas de tumeurs hépatiques, avec uniquement quatre tumeurs secondaires, soulignant la fréquence du cancer primitif du foie de l'enfant.

En 1953, BIGELOW et WRIGHT, quatre vingt quinze cas. CAUSSADE et GUINESEAU en 1954, présentent cent vingt et un cas. POPPER, en 1957, pense que le cancer primitif du foie est la tumeur épithéliale la plus commune dans la première année de la vie. CLATWORTHY, 1960 - 1961, EDMONSON-HUNERWADEL, en 1962, rapportent deux cent soixante cas. En 1966, NEIMANN à propos de six cas personnels, réalise une importante mise au point sur ce sujet. FISH et MAC CARY, la même année, font une revue générale de la littérature.

Plus près de nous, ISHAK et Coll. rapportent une très intéressante publication à partir de quarante sept cas. KASAI et WATANABE, 1970, publient la statistique japonaise soit soixante dis cas.

Il convient de remarquer qu'à partir de 1953, le nombre de publications concernant cette affection ne fait que croître, mais aussi que les cas de cancer primitif du foie avec survie prolongée n'apparaissent pas avant cette date (la publication de BIGELOW et WRIGHT de 1953 ne mentionne aucune survie prolongée sur leur quatre vingt quinze cas).

Pour voir apparaître dans les différentes statistiques des survies prolongées en taux non négligeable, il aura fallu attendre la diffusion des travaux de WENDEL, HONJO, WANGENSTEEN (qui réalisera en 1949 la première hépatectomie droite), ceux de LORTAT-JACOB, 1952, et de GUILLEMINET.

Enfin, le Russe ABELEV en 1967, découvre dans le sérum des malades porteurs d'un hépatocarcinome, une protéine de type foetal appelée l'alpha 1 foetoprotéine ; travaux repris par BURTIN, MASOPUST, MASSEYEF, MAWAS, et par BOURGOIN (Centre Léon Bérard - Lyon) permettant ainsi pour la première fois de posséder un diagnostic biologique et peut-être un diagnostic d'évolutivité de cette maladie cancéreuse.



EPIDEMIOLOGIE

I - AGE

II - SEXE

III- INCIDENCE

- 1) Incidence par rapport aux hospitalisations.
- 2) Fréquence des tumeurs hépatiques primitives par rapport aux autres cancers abdominaux de l'enfant.
- 3) Incidence des tumeurs hépatiques par rapport aux autres tumeurs hépatiques de l'enfant.
- 4) Incidence par rapport aux cancers, en général.

IV- ETIOLOGIE

- 1) L'origine congénitale.
- 2) Le rôle de l'atteinte hépatique.
- 3) L'origine génétique.
- 4) L'influence des causes externes.
 - a/ Les carences nutritionnelles.
 - b/ Le traumatisme.

I - L'AGE

Notre étude porte sur onze cas d'enfants et adolescents. Les âges extrêmes étant de onze mois et de seize ans à la date du diagnostic.

Nos cas se répartissent en trois grandes catégories :

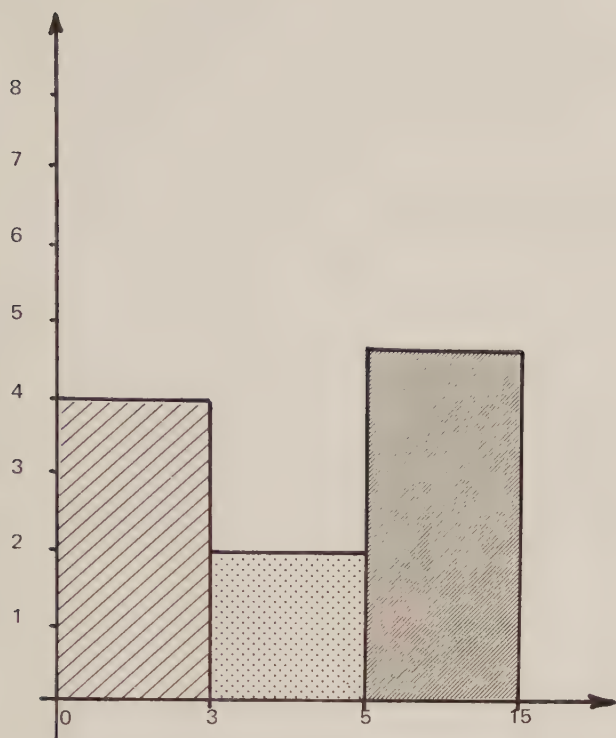
- 4 enfants, dans la tranche d'âge comprise entre zéro et trois ans soit 36 %.
- 2 cas dans celle de trois à cinq ans soit 18 %.
- 5 enfants situés dans la tranche d'âge de cinq à seize ans soit 45 % des cas.

STEINER (104), NEIMANN (84), ISHAK (56), et FRAUMENI (43), trouvent des différences plus marquées. Pour STEINER (104), 53,2 % des cas surviennent chez des enfants de moins de deux ans. Pour NEIMANN (84), cinq enfants sur six ont moins de deux ans, soit une proportion de près de 83 %. ISHAK (56) dans son étude donne les proportions suivantes pour les trois tranches d'âge : 76 % - 5 % - 19 %. FRAUMENI (45) sur 76 cas obtient 61 % - 12 % - 27 %. KASAI (59 bis) établit sur 70 cas les taux suivants : 75 % - 4 % - 21 %.

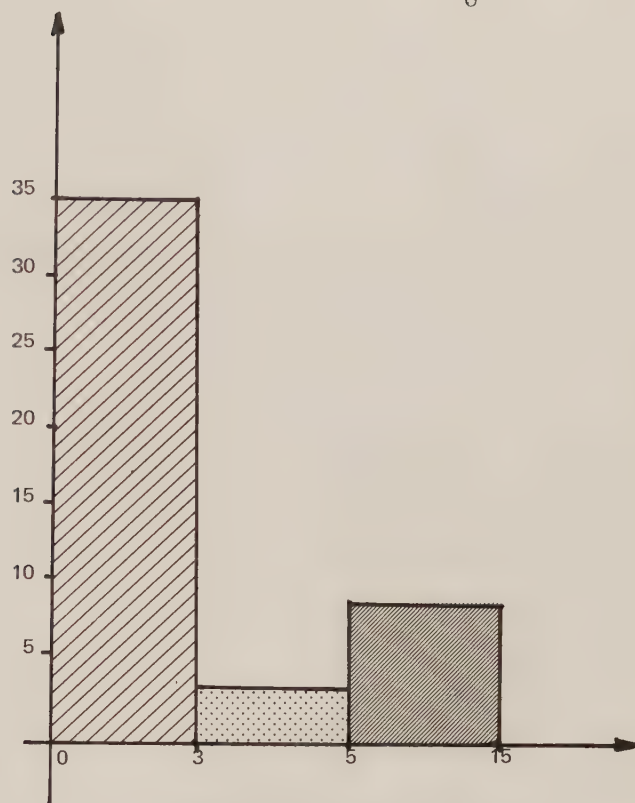
Si l'on établit une moyenne en réunissant les différentes observations soit sur 204 cas, de cancer primitif du foie chez l'enfant, nous établissons pour la première tranche d'âge le taux de 70 % des cas, pour la seconde 7 % des cas, et pour la troisième 23 % des cas.

Donc dans tous les cas, il semble bien exister deux pics de fréquence, le premier étant situé entre zéro et trois ans, l'autre entre cinq et seize ans. Il nous semble difficile d'expliquer ce phénomène. Peut-être pourrait-on y voir l'incidence d'un facteur étiologique dont un se situerait dans le courant de la vie intra-utérine et l'autre dans la vie post-natale.

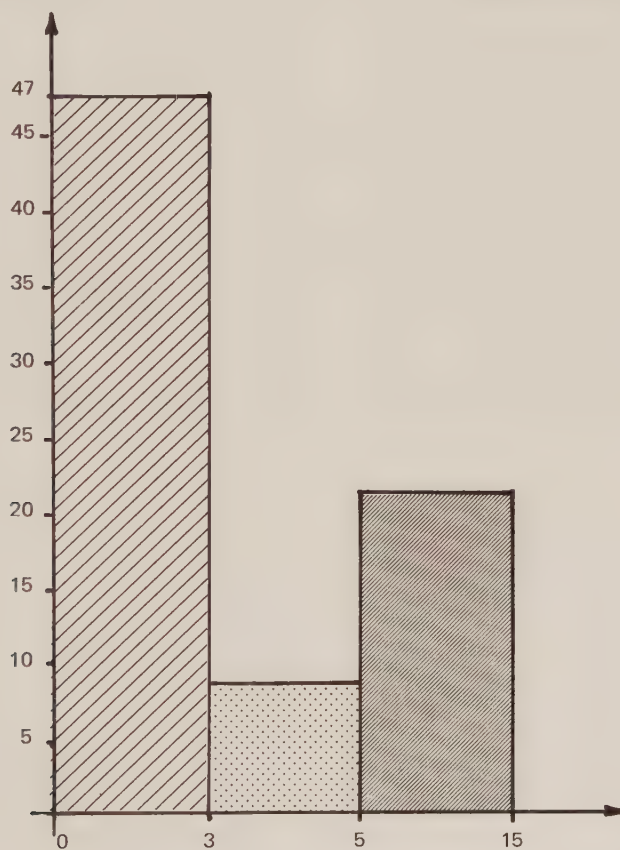
De plus, KASAI et WATANABE (59 bis) remarquent que l'âge de l'enfant intervient dans le pronostic de la maladie, pour eux il semble que celui-ci serait meilleur pour la tranche d'âge inférieure à un an comme dans d'autres tumeurs de l'enfant tel que les néphroblastomes et surtout les neuroblastomes.



STATISTIQUE PERSONNELLE : 11 CAS



D'APRES ISHAK et Coll. : 47 CAS



D'APRES FRAUMENI : 76 CAS

Influence de l'âge

Tableau Récapitulatif du partage Sexe - Age.

Auteurs	Personnel			ISHAK et Coll.			KASAI et Coll.		
AGE	M	F	T	M	F	T	M	F	T
0 - 11 mois	1	0	1	15	6	21	21	15	36
12 - 23 mois	2	1	3	7	4	11	10	2	12
24 - 35 mois	1	0	1	3	0	3	5	0	5
36 - 40 mois	0	1	1	1	0	1	0	2	2
5 ans	0	1	1	2	0	2			
6 - 10 ans	0	1	1	4	1	5	6	2	8
10 - 16 ans	3	0	3	4	0	4	7	0	7

M : Masculin

F : Féminin

T : Total.

Nous signalerons un fait difficile à élucider : en effet, BOURGOIN (16) dans sa thèse de 1967, à propos de 1.667 cas de cancers primitifs du foie en Afrique occidentale, souligne la rareté des cas de l'enfance puisque le jeune cas connu est de douze ans : observation confirmée par CHABAL (25). Dans les publications américaines des cas de cancers primitifs du foie ont été décrits chez le jeune enfant noir-américain, mais là encore il semble que le jeune blanc soit plus exposé à cette affection. Les auteurs Sud-Africains ont publiés des cas de cancers primitifs du foie chez le jeune noir.

Par ailleurs les auteurs s'accordent pour remarquer que le nombre de cancers primitifs du foie de l'enfant est inversement proportionnel à celui observé chez l'adulte.



II - LE SEXE

Toutes les statistiques, excepté celle de FISH et MAC CARY qui porte sur 130 cas et arrive à un rapport de 50 % pour les deux sexes, font état d'une fréquence plus élevée chez le garçon que chez la fille.

Cette incidence du sexe varie suivant les auteurs de 56 % à 72 % en ce qui concerne les enfants de sexe mâle.

FRAUMENI (45) donne les rapports de 56 % de garçons pour 44 % de filles, JONES (58) 59 % de garçons pour 35 % de filles, 6 % des cas ne sont pas précisés. Madame KARLIN WEISMANN (59) établit les rapports 60 % - 40 %. HUNERWADEL cité par NEIMANN (84) : 61,4 % - 38,8 %. Alors que ce dernier auteur avance les chiffres de 66 % - 34 %. STEINER (104) pour sa part, avait établi les données suivantes : 68 % - 32 %.

Notre statistique permet d'établir les chiffres suivants : 72 % des cas sont des garçons et les filles représentent 28 %. Parallèlement, si l'on considère le nombre total des tumeurs cancéreuses traitées dans nos services à la même époque, nous trouvons 62 % de cas masculins pour 38 % de cas féminins. Donc à la lumière de ces chiffres, il est difficile d'affirmer que la prédominance masculine des enfants porteurs de cancers primitifs du foie soit très différente de celle rencontrée habituellement dans les affections cancéreuses de l'enfance.

Cette prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin est pratiquement superposable à celle rencontrée chez l'adulte atteint du même processus cancéreux. 68 % d'hommes pour 32 % de femmes publiés dans la thèse de BANKOTO (10) inspirée par PLAUCHU (10) à propos de 50 cas dans la région lyonnaise. Et les rapports de 80 % d'hommes pour 20 % de femmes dans la statistique de PAYET à Dakar. (Cité par BOURGOIN).

Si certains auteurs admettent une influence des facteurs hormonaux chez l'adulte, comment expliquer ce sex-ratio chez l'enfant au stade prépubertaire ?



III - INCIDENCE

Nous avons voulu voir qu'elle était l'incidence des tumeurs malignes du foie par rapport d'une part au nombre d'hospitalisations et d'autre part aux autres tumeurs chez l'enfant du même âge durant la même période de temps.

1) Incidence par rapport aux hospitalisations:

L'incidence du cancer primitif du foie de l'enfant rapportée au nombre total des hospitalisations dans les différents services de Pédiatrie du monde, varie entre 0,04 pour mille, et 0,16 pour mille.

Incidence du Cancer Primitif du Foie chez l'Enfant par rapport aux Hospitalisations (d'après ISHAK et NIKAI DOH).

Auteurs	Hôpital	Période	Nombre admissions	Nombre C.P.F.	Pourcentage pour mille
ANDERSEN	Babies Hosp. N.Y.	16 ans	80.000	5	0,06
CAUSSADE	Cl. Ped. Nancy.	12 ans	10.750	1	0,09
NEIMANN	Cl. Ped. Nancy.	10 ans	30.000	5	0,16
HUNERWADEL	Basel Chil' Hosp.	14 ans	126.000	5	0,04
SALAS	Child' Hosp. Mexico.	10 ans	72.252	6	0,08
SILVA SOSA SILVA AREVAS	Child' Hosp. Mexico.	19 ans	147.000	24	0,16
PACKARD et PALMER	Denver Child' Hosp.	14 ans	126.000	5	0,04
NIKAIDOH	Child' Memorial Hosp. Chicago.	15 ans	117.938	11	0,09
Registre de	MANCHESTER	15 ans	150.000	6	0,04

Donc en moyenne sur plus de 750.000 hospitalisations de par le monde, la fréquence s'établit à 0,09 cas pour mille.

Si ce taux paraît faible, il nous semble plus intéressant de comparer le nombre de cancers primitifs du foie par rapport aux autres affections cancéreuses touchant l'enfant afin de mieux nous rendre compte de l'importance de cette affection en carcinologie infantile.

2) Fréquence des tumeurs hépatiques par rapport aux autres cancers abdominaux de l'enfant.

a/ Par rapport aux tumeurs des organes digestifs abdominaux.

Madame KARLIN-WEISSMANN réunissant 248 observations de tumeurs malignes développées dans les différents organes digestifs abdominaux de l'enfant dénombre 110 cas de tumeurs malignes hépatiques dont 106 correspondent à une atteinte primitive. Ce qui donne pour le cancer primitif du foie une proportion de 43 % par rapport à l'ensemble des affections malignes des organes digestifs de l'étage abdominal chez l'enfant. Le reste se répartissant en 37 % des cas pour l'intestin et le rectum, 9 % pour les tumeurs malignes de l'estomac, 6 % concerne les cancers du pancréas, 4 % sont représentés par les tumeurs de l'appendice, et le 1 % résiduel est dû aux tumeurs métastatiques du foie.

b/ Par rapport aux tumeurs abdominales.

Nous avons rapporté le nombre de cancers primitifs du foie aux tumeurs abdominales traitées dans nos services de 1964 à 1971. Elles se décomposent en :

- 52 néphroblastomes,
- 40 neuroblastomes à point de départ abdominal,
- 16 réticulosarcomes ou lymphosarcomes à point de départ abdominal,
- 7 sarcomes embryonnaires,
- 1 corticosurréalome,
- 1 tumeur de l'ovaire,
- 2 épithéliomas glandulaires du colon,
- 1 leucémie myéloïde.

Soit en tout 131 tumeurs abdominales de l'enfant. Ce qui nous permet d'établir une fréquence de tumeurs malignes primitives du foie par rapport aux différentes tumeurs malignes de l'abdomen de l'enfant à 8,4 %.

NEIMANN (84) comparant les deux grands types de tumeurs abdominales de l'enfant, (néphroblastomes et neuroblastomes par rapport aux tumeurs primitives du foie) donne les résultats suivants : (nous y ajouterons la statistique de MANCHESTER et la nôtre).

Auteurs	Période	Néphroblastomes	Neuroblastomes	T. Primitive Foie
CAUSSADE	1934/1946	9	2	1
ANDERSEN	1935/1950	15	30	12
GROSS	1940/1947	38	38	15
CLATWORTHY	— /1959	17	46	15
HUNERWADEL	1930/1960	13	9	4
NEIMANN	1950/1961	28	16	6
MANCHESTER	— / —	82	102	6
STATISTIQUE PERSONNELLE	1964/1971	52	40	11

3) Incidence des tumeurs malignes primitives du foie par rapport aux autres tumeurs hépatiques.

a/ par rapport aux tumeurs bénignes.

Durant la même période, nous avons observé 3 tumeurs bénignes du foie soit :

- 1 hamartome
- 1 hémangioendothéliome
- 1 adénome

b/ par rapport aux tumeurs malignes secondaires.

Nous avons observé 5 tumeurs métastatiques du foie se présentant cliniquement comme des tumeurs primitives.

dont : 2 réticulosarcomes. Le premier étant apparu plusieurs années après une tumeur de l'humérus, et pour lequel nous avons pratiqué une résection hépatique. Le deuxième était d'origine ganglionnaire et en voie de diffusion générale mais le diagnostic ne fut réalisé qu'après la ponction biopsique du foie.

3 neuroblastomes à prédominance hépatique.

Nous notons donc la très grande fréquence des tumeurs primitives malignes dans le cadre des tumeurs cancéreuses de l'enfant puisque nous observons 11 tumeurs primitives sur 16 tumeurs cancéreuses soit une fréquence de 69 %.

4) Incidence par rapport aux cancers en général.

576 tumeurs malignes ont été traitées dans notre service pendant la même période.

Le pourcentage de morbidité de cette affection s'établit donc à près de 2 % des tumeurs cancéreuses de l'enfant.



IV - ETIOLOGIE

L'établissement d'une notion étiologique précise est encore à l'heure actuelle une utopie. Seule une approche peut être réalisée à la lumière des constatations cliniques, embryologiques et statistiques.

La prédominance masculine de cette affection (à l'encontre de l'hémangioendothéliome plus fréquent chez la fillette) ne semble pas devoir intervenir dans la recherche d'une origine étant donné que les enfants sont au stade pré-pubertaire.

Nous éliminerons l'hérédité du cancer primitif du foie en tant qu'hérédité directe. Nous signalerons cependant un cas rapporté par FRAUMENI (44) d'une fratrie où la première et la quatrième enfant ont présenté un cancer primitif du foie, mais aucune anomalie congénitale ou génétique n'ayant pu être constatée, il semble donc qu'un facteur extérieur soit à incriminer.

Par contre, il nous semble plus intéressant de nous pencher sur la constatation faite lors de l'étude de la distribution de la maladie en fonction de l'âge. En effet, la quasi-unanimité des auteurs est faite sur l'existence de deux pics de fréquence de la maladie. Cette constatation nous amène à émettre l'hypothèse de deux grands types d'origine : une origine congénitale ou intra utérine d'une part, et d'autre part, une origine rejoignant celle des cancers primitifs du foie de l'adulte.

1) L'origine congénitale.

A l'appui de cette origine viennent les constatations de l'âge des enfants atteints par cette maladie. Rappelons que le premier cas décrit en 1854 par NOEGGERALT fut celui d'un nouveau-né et que cet auteur émettait l'hypothèse d'une origine congénitale. Par ailleurs des cas de cancer primitif du foie furent décrits chez des prématurés de 7 mois et de 8 mois et 1/2 (FLORENTIN (40) et ISHAK (56). Enfin, la très grande fréquence des tumeurs se manifestant dans les premiers mois de la vie (ISHAK (56) 21 cas de moins de 1 an sur 47 cas).est souvent soulignée.

Différents facteurs ont été mis en cause, toutefois, l'on n'a jamais pu parvenir à une certitude.

Le rôle du virus de l'hépatite a été suspecté notamment par SHAPIRO (99). Le virus franchissant la barrière placentaire viendrait coloniser le foie du fœtus et prédisposerait ce dernier à l'atteinte cancéreuse. Par contre FRAUMENI (43) citant le STATISTICAL BULLETIN OF METROPOLITAN LIFE INSURANCE CO. de 1966 fait remarquer qu'il n'existe aucun rapport entre l'endémie de l'hépatite virale et les cancers hépatiques de l'enfant.

D'autres causes ont été recherchées par un interrogatoire minutieux des parents, mais pas plus les rayons X que l'emploi des substances toxiques, l'absorption de médicaments au cours de la grossesse, que les infections diverses, n'ont pu être mis en évidence comme facteur étiologique de la maladie.

Cependant, en dehors de ces faits chronologiques, et même si aucune cause précise ne peut être retenue, la théorie du développement intra utérin du cancer est soutenue par des constatations anatomopathologiques. Pour WILLIS, la présence de foyers d'épithélium embryonnaire, de mésenchyme et de ses dérivés, de foyers à activité hématopoïétique semble bien en faveur de la formation des hépatoblastomes au cours de la vie intra utérine.

Pour ISHAK (56), on arriverait à différencier divers types anatomopathologiques suivant la date d'apparition de la maladie au cours de la vie intra utérine. Dans un premier temps, il s'agirait de tumeurs tératoides puis apparaîtraient les hépatoblastomes mixtes, plus tard apparaissent les hépatoblastomes présentant des éléments rhabdomyoblastiques puis à un stade plus tardif, les hépatoblastomes contenant du mésenchyme primitif ou des dérivés de ce dernier, des foyers hématopoïétiques, du tissu cartilagineux et ostéoïde. Enfin, si le début de la maladie se situe après la différenciation mésenchymateuse, nous serions en présence d'un hépatoblastome de type épithélial.

2) Rôle de l'atteinte hépatique.

Des tentatives de recherche d'association du cancer primitif du foie avec des affections hépatiques ou des anomalies de cet organe ont été tentées afin d'établir une hypothétique cause à la maladie cancéreuse.

L'association avec le syndrome de VON GIERKE ou glycogénose hépatique est signalée par MASON (75) et ANDERSEN (6) et par ZANGENEH à propos d'une part d'une fillette de 10 ans, et d'autre part d'un garçon de 14 ans.

La galactosémie familiale a été citée en association par BARBER et SPIERS et par EDMONSON.

L'association cancer du foie - dyslipidose a été aussi décrite, dans la plupart des cas des cellules lipidiques furent retrouvées dans le parenchyme hépatique. WOOD (112), CLELAND, CROCKER signalent ainsi la maladie de NIEMANN-PICK, ROBERTS et SULLIVAN la maladie de GAUCHER (cités par FRAUMENI).

Des cas de cancer primitif du foie associé avec une hyperlipidémie et avec des images ostéoporotiques sont rapportés par HANSEN, MACNAB, TENG pour ce dernier l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie constatées seraient en fait secondaires à la diminution de la synthèse protéique par le parenchyme hépatique.

Une association avec le diabète rénal (syndrome de DE TONI-DEBRE-FANCONI) est mise en évidence par LELONG (71) ALAGILLE (2) ainsi que GUILD et BODIAN (15) et CLELAND. Proche de cette association, celle avec la cystinose décrite par HYMSWORTH.

Le rôle de la syphilis congénitale sur le parenchyme hépatique longtemps suspectée d'être l'élément majeur favorisant la dégénérescence ne se retrouve pas, dans le cas de CHARLAS et LARAKI (28). il est probable qu'il s'agissait d'une association fortuite.

Si l'on ne peut affirmer le rôle de ces désordres hépatiques dans l'origine des cancers primitifs de l'enfant, il est difficile de nier toute relation. En effet, on ne retrouve pas une telle incidence de maladies hépatiques de l'enfant et des autres tumeurs malignes fréquentes chez celui-ci, c'est à dire leucémies, neuroblastomes et tumeurs de Wilms.

Par ailleurs, l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques est mise en cause dans les publications d'OKUYAMA (87) et d'ABSOLON.

3) L'origine génétique.

En dehors des maladies métaboliques ou des malformations hépatiques des associations avec des malformations organiques et génétiques ont été décrites en nombre suffisamment important pour ne point paraître fortuites et permettre de suspecter une origine génétique à la dégénérescence maligne du tissu hépatique.

FRAUMENI (43) rapporte 5 cas d'hémihypertrophie congénitale dont un cas accompagné d'une maladie polykystique des reins et d'un diverticule de MECKEL (il en rapproche l'observation d'un cas d'hémihypertrophie segmentaire). Cette incidence de l'hémihypertrophie n'est pas sans rappeler celle constatée à propos des tumeurs de WILMS et des adénomes surrénaliens.

Des anomalies rénales ont été constatées allant de la maladie polykystique signalée plus haut à la tumeur néphroblastique. Dans un cas de notre statistique (cas 10), nous avons pu découvrir lors de l'urographie une bifidité de l'uretère gauche rejoignant ainsi une observation de la littérature où une bifidité droite fut mise en évidence, et le cas de CHABAL (25) de rein gauche double.

Dans certains cas, il s'agit d'anomalies du réseau artériel du rein. Des néphropathies ont pu être observées mais elles peuvent être considérées comme secondaires à la maladie cancéreuse.

D'autres associations avec des tumeurs malignes ont été découvertes en dehors de celle signalée plus haut.

Un cas d'association avec une crâniopharyngiome, un autre avec un glioblastome.

Un adénocarcinome du colon développé sur une polypose de cet organe apparu 15 ans après résection d'une tumeur maligne du foie a été observé.

Enfin, il faut dire que plusieurs cas d'association carcinomes hépatiques et hémangiomes cutanés ont été observés et dans ce cadre il faut rappeler l'observation d'un garçon de 10 ans qui 6 ans auparavant avait été irradié après intervention pour angiome hépatique et où il est difficile de faire la part entre angiome-cancer et irradiation-cancer.

De nombreuses autres anomalies organiques faisant suspecter une éventuelle origine génétique au cancer primitif du foie ont été décrites telles que macros glossie, agénésie utérine, ovarienne, agénésie surrénalienne, tétralogie de FALLOT, coarctation aortique, hernie ombilicale, diverticule de MECKEL et même mongolisme.

4) Influence des causes externes.

En ce qui concerne les carcinomes hépatiques de la deuxième enfance et de l'adolescence, il est probable que dans l'étiologie de la maladie l'on puisse incriminer les mêmes désordres métaboliques qu'ils soient cirrhogènes ou non. De même que l'association avec des malformations laisse encore suspecter une origine congénitale. Mais il est probable que des facteurs environnants sont en cause mais bien difficiles à mettre en évidence.

a/ Les carences nutritionnelles :

On aurait pu penser que les carences de type KWASHIORKOR pouvaient être à l'origine des cancers hépatiques par leur pouvoir cirrhogène. Cependant, il faut remarquer que le jeune Africain vivant en zone endémique de KWASHIORKOR ne présente pas un taux particulièrement élevé de cancer primitif du foie.

b/ Le traumatisme.

Le rôle du traumatisme semble mis en évidence dans les observations publiées par ACLAND, NOBECOURT et DUCAS, CAUSSADE, HUNERWADEL, FEVRE, MARGULIS, NEIMANN (84).

Mais il semble que le traumatisme possède plutôt un rôle révélateur ou encore déclenchant l'évolution d'une tumeur cancéreuse jusqu'alors quiescente. De ce fait, il faut rapprocher le rôle similaire des ponctions biopsiques transcutanées, déconseillées par la plupart des auteurs. Pour certain, on peut incriminer les laparotomies exploratrices avec biopsie chirurgicale des tumeurs inextricables.

En somme, il est fort probable qu'il existe deux types d'étiologie aux cancers primitifs du foie de l'enfant, l'une dite congénitale, et l'autre post natale. Cette théorie étant essentiellement soutenue par l'existence de deux pics d'incidence et par l'étude des associations avec les anomalies métaboliques et morphologiques.

Cependant, il faut éviter de trop schématiser, l'intrication des causes étant possible. En effet, un cancer hépatique de l'adolescent n'exclue pas pour autant une origine foetale à la maladie qui peut être restée silencieuse plusieurs années et qui peut se révéler à l'occasion d'un déséquilibre quelconque.



ETUDE CLINIQUE

I - LES SIGNES D'APPEL

- 1) La tuméfaction abdominale,
- 2) La douleur,
- 3) La fièvre,
- 4) L'ictère,
- 5) Les troubles digestifs,
- 6) Les autres symptômes,
- 7) Les différentes manifestations cliniques,
 - a/ l'hypoglycémie,
 - b/ l'hypercalcémie,
 - c/ les manifestations d'hypothyroïdie,
 - d/ la puberté précoce.

II - LES SIGNES PHYSIQUES

- 1) L'inspection
- 2) La palpation
- 3) L'auscultation.

I - LES SIGNES D'APPEL

1) La tuméfaction abdominale.

Le début de l'affection peut revêtir de nombreuses formes. Cependant, le signe d'appel le plus constant, majeur qui amène les parents à consulter est la tuméfaction abdominale (6 cas sur 11 dans notre statistique). Le gros foie tumoral est le maître symptôme de toutes les publications. Il est en général d'apparition rapide, en moyenne un à deux mois.

2) La douleur.

Elle est en général à la deuxième place de la symptomatologie d'appel. Elle va du type "point de côté" à l'effort, à l'hépatalgie localisée à l'hypochondre droit avec ou sans irradiation en bretelle ou postérieure. Soit douleur abdominale diffuse spontanée ou post prandiale et pouvant revêtir tous les types d'intensité.

3) La fièvre.

Inconstante, nous ne l'avons observée que 3 fois sur 11 (cas 1, 5, 6,). Elle revêt en général la forme de clochers fébriles mais peut être présente sous toute les formes. Contrairement à l'atteinte hépatique secondaire qui s'accompagne volontiers d'une température élevée en plateau.

4) L'ictère.

Il est plus rare, jamais franc, nous le rencontrons sous la forme de sub-ictère dans deux cas sur onze (cas 5, 10,) et ISHAK (56) 5 fois sur 47 cas.

5) Les troubles digestifs.

Anorexie, vomissement, somnolence post prandiale, ballonnement, diarrhée, constipation peuvent être présents mais sont assez inconstants dans l'ensemble des publications.

6) Les autres symptômes.

Parallèlement à ces symptômes, l'on peut trouver soit une baisse de l'état général avec asthénie, un amaigrissement, une pâleur objectivant une anémie fréquente. Mais aucun de ces signes ne possède une grande valeur diagnostique chez l'enfant.

7) Les différentes manifestations cliniques.

En dehors des associations avec des troubles congénitaux soit métaboliques soit morphologiques, il semble bien que la maladie cancéreuse puisse être masquée par des symptômes d'accompagnement ou être escortée de ceux-ci.

a/ l'hypoglycémie.

Nous n'en avons pas observée mais certains auteurs la signalent. Elle serait en principe une manifestation tardive correspondant soit à une destruction étendue du parenchyme hépatique soit à une consommation excessive du glucose par la tumeur, soit, mais ce fait n'a jamais été prouvé par des examens biologiques, à la sécrétion d'une substance à activité insulinaire.

b/ l'hypercalcémie.

Constatée chez l'adulte par certains auteurs et qui serait due à l'activité proche de la parathormone d'une substance sécrétée par le tissu tumoral, n'est pas rapportée chez l'enfant. A moins que l'on y rattache les ostéoporoses, constatés assez fréquemment, mais toujours en l'absence d'hypercalcémie.

c/ les manifestations d'hypothyroïdie.

Dans un de nos cas (cas 2), une fillette âgée de 1 an est amenée à la consultation pour retard staturo pondéral, anorexie. Le diagnostic porté fut celui de myxoedème. Le foie n'était pas perçu. Par contre elle présentait une hypotonie musculaire, une hypothermie, un cri rauque. La radiographie osseuse objective une ostéoporose. Les dosages hormonaux permettent de constater une diminution des fractions iodées, de la calcémie et de la phosphaturie. L'évolution se déroule en 40 jours pour se ter-

miner par la mort dans un tableau brusque d'hyperthermie faisant évoquer une septicémie. A l'autopsie, le foie est macroscopiquement normal, et ce n'est qu'à l'examen anatomopathologique que l'hépatome est découvert.

Par contre en regard de ce cas où la scène clinique est totalement occupée par l'hypothyroïdie nous avons une observation où le seul élément d'hypothyroïdie est un P.B.I. abaissé sans aucune traduction clinique.

d/ la puberté précoce.

Dans aucune de nos observations nous n'en avons constatée. Cependant, cette manifestation n'est pas rare. FRAUMENI (43) rapporte deux cas de garçon de 2 ans et de 2 ans 1/2: puberté précoce et hyperplasie des cellules de LEYDIG constatée par la ponction testiculaire.: et par un taux élevé des gonadotrophines circulantes.

Ces 2 observations viennent s'ajouter à celles de KOSENOV (65), BEHRLE (11), HUNG (54), HARGREAVES (48) qui rapportent des pubertés chez des garçons dont l'âge varie entre 2 ans et 4 ans. Dans tous les cas, on retrouve des cellules de LEYDIG hypertrophiées, une augmentation du taux circulant des hormones gonadotrophines et des 17 cétostéroïdes.

Cette puberté précoce serait due à la sécrétion par le tissu hépatique tumoral et gonadotrophines. Cette hypothèse est soutenue par les travaux de REEVES (93) et de MAC ARTHUR.

Cependant, dans le cas cité par BEHRLE (11), les cellules basophiles du lobe antérieur étaient hypertrophiées, l'hyper-gonadotrophinémie peut donc être d'origine hypophysaire.

Aucune puberté précoce de la fillette ne semble avoir été observée.



II - LES SIGNES PHYSIQUES

1) Inspection.

Ce qui frappe est la présence d'une tuméfaction abdominale qui peut être énorme, entraînant une déformation de l'hypochondre droit. Elle peut être accompagnée d'une circulation collatérale (3 fois sur 11 dans notre travail) plus ou moins importante. On remarque en général un état de dénutrition ou un retard staturopondéral.

2) Palpation.

Elle fournit les éléments les plus importants de l'examen car elle est le temps essentiel permettant tout au long de la maladie de suivre les éventuels bienfaits thérapeutiques ou la reprise évolutive en délimitant exactement le volume tumoral.

Le foie hypertrophié bombe en avant sous les fausses côtes pouvant atteindre l'ombilic est même le dépasser pour descendre dans la fosse iliaque droite. Le foie peut se développer dans l'hypochondre gauche lorsque la tumeur siège dans le lobe gauche et évoquer une tumeur splénique.

La surface hépatique peut être lisse ou au contraire marronnée mais en général elle présente une consistance dure.

Il est à noter que certaines hypertrophies hépatiques peuvent donner un véritable contact lombaire et égarer le diagnostic vers une origine rénale.

Enfin, la palpation peut réveiller la douleur.

3) Auscultation.

En dehors de la phonoendoscopie susceptible de délimiter la tumeur si celle-ci est discrète, l'auscultation permet de découvrir parfois des souffles systoliques à rattacher soit à l'hypervascularisation anarchique de la tumeur, soit à la circulation collatérale.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

I - LA RADIOGRAPHIE

- 1) La radiographie pulmonaire simple,
- 2) L'abdomen sans préparation,
- 3) Le transit gastro duodéal,
- 4) La cholecystographie,
- 5) L'urographie intra-veineuse,
- 6) La splénoportographie,
- 7) L'artériographie sélective,
- 8) La cavographie,
- 9) Les autres méthodes radiologiques ,
 - a/ la reperméabilisation de la veine ombilicale.
 - b/ la ponction directe du foie avec injection.
- 10) Les examens radiologiques complémentaires.

II - LA SCINTIGRAPHIE

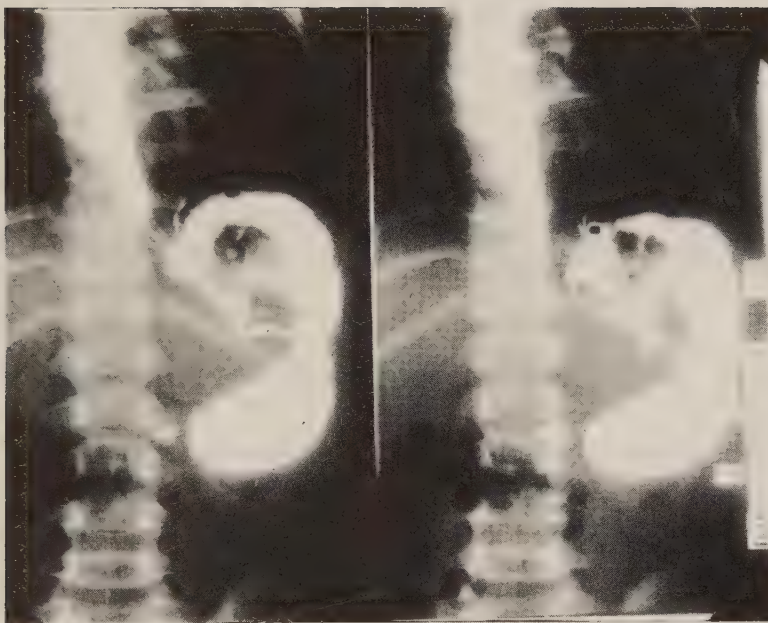
- 1) Le matériel isotopique,

- 2) L'incidence des clichés,
- 3) Les lésions.

III- LES EXAMENS DE LABORATOIRE

- 1) La vitesse de sédimentation,
- 2) La numération-formule,
- 3) Le myélogramme,
- 4) Les fonctions hépatiques,
- 5) La glycémie,
- 6) Les dosages hormonaux,
- 7) L'alpha 1 foetoprotéine,





Cas 8 :

Il s'agissait d'une tumeur du lobe gauche refoulant et comprimant l'estomac.

I - LA RADIOGRAPHIE

1) La radiographie pulmonaire simple.

Cet examen a été pratiqué pour tous nos cas. Dans un de nos cas, elle a permis de mettre en évidence d'emblée l'existence de métastase pulmonaires (cas 7). Dans un autre cas, elle nous a permis de visualiser un gros foie par surélévation de la coupole diaphragmatique droite (cas 11). Dans les 9 autres cas, elle était normale et ne permettait pas d'étayer le diagnostic.

Cet examen n'appelle pas beaucoup de réflexion car pratiqué à titre systématique. Cependant, il faut remarquer qu'il peut être utile en visualisant le bord supérieur du foie et en permettant de reconnaître le stade d'évolution de la maladie.

2) L'abdomen sans préparation.

Les radiographies nous ont permis dans un seul cas de mettre en évidence une importante ombre hépatique. Nous n'avons jamais vu de calcifications, celles-ci ont été signalées par ALLISON (5), ISHAK (56), KATTAN (60), KOCH, LEE (69), PANG-SHU-CHAO (90). Elles signent soit la présence d'un tératome, soit un hépatoblastome soit une tumeur mixte.

Il est à noter qu'en cours d'évolution sous chimiothérapie ou radiothérapie, l'apparition de calcifications intra hépatique peut correspondre à une régression tumorale.

L'étude de l'abdomen sans préparation permet dans certain cas de visualiser un refoulement de la poche gastrique ou de l'intestin.

3) Le transit gastro duodénal.

Cet examen a l'intérêt de mettre en évidence un éventuel déplacement des organes digestifs et l'empreinte tumorale. Nous avons pratiqué cet examen dans 4 cas. Trois fois nous avons constaté un refoulement de l'estomac par une tumeur de l'hypochondre droit (cas 3, 7, 8,).

Dans un cas, le refoulement à gauche de la poche gastrique était en faveur d'une tumeur de l'hypochondre gauche (cas 3) et en fait il s'agissait bien d'une tumeur localisée au lobe gauche du foie.

4) La cholecystographie.

Elle n'est pratiquement jamais réalisée. (Nous n'en avons qu'une seule expérience, et les images radiologiques étaient normales). Certains auteurs ont décrit des images de refoulement des voies biliaires par le processus tumoral.

5) L'urographie intra-veineuse.

En dehors des examens radiologiques simples, celui-ci est le plus couramment pratiqué dans l'investigation d'une tumeur hépatique. Son intérêt principal est l'élimination d'un cancer rénal.

Nous avons réalisé cet examen 7 fois. Il est totalement normal dans deux cas. Dans un cas, la radiographie met en évidence une anomalie congénitale sous forme d'une bifidité du rein gauche (cas 10). Dans deux autres cas nous constatons un refoulement en bas du rein droit et dans un de ces 2 cas, un effacement du pyélogramme par compression tumorale de l'uretère droit (cas 1). Dans un cas on remarque le refoulement vers le bas du rein gauche, cas correspondant à une tumeur du lobe gauche déjà soupçonnée par le refoulement à droite de l'estomac (cas 3).

En général, l'urographie intra-veineuse semble normale. ISHAK (56) fait cas de l'agénésie du rein et de l'uretère droit. Cependant, nos observations de refoulement et de silence d'un pyélogramme rejoignent celles de CLATWORTHY (29) qui insiste sur la possibilité de compression calicielle et de MARGULIS qui évoque la possibilité du déplacement rénal. Nous nous joignons à NIKAI DOH (85) pour souligner l'importance de cet examen dans l'approche du diagnostic du cancer primitif du foie de l'enfant.

6) La splénoportographie.

Nous n'avons réalisé cet examen que dans deux cas. Une fois elle fut malheureusement ininterprétable par défaut d'imprégnation du parenchyme hépatique. La deuxième fois elle nous a permis d'objectiver un tronc porte refoulé en bas et des arborisations veineuses grêles, étirées visualisant d'énormes lacunes. (cas 1).

En effet, cette méthode peut montrer la présence de nodules tumoraux par image négative à la périphérie desquelles le parenchyme sain a tendance à être hypervascularisé.

L'absence d'injection du parenchyme hépatique peut être dû à l'obstruction de la veine porte par un processus néoplasique.

L'intérêt de cette méthode est limité du fait que d'une part elle ne permet pas de dépister les nodules tumoraux de petite ou de moyenne taille, et que d'autre part, elle est de réalisation difficile et dangereuse.

7) L'artériographie sélective.

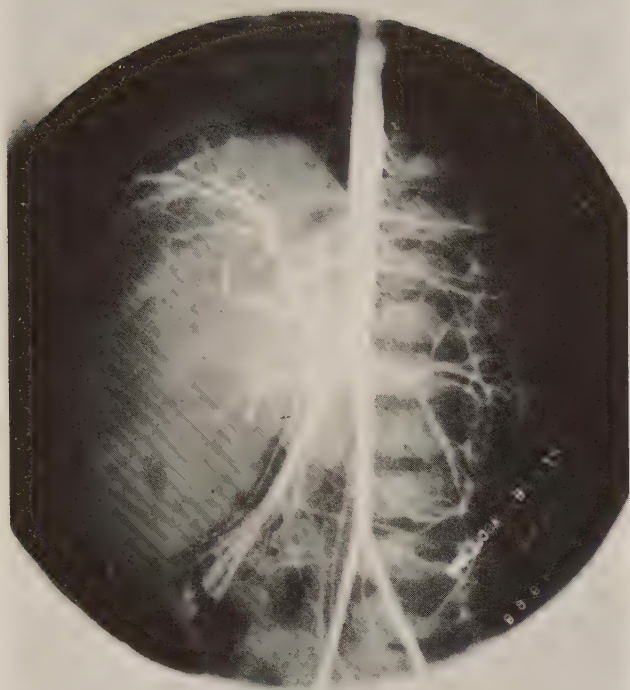
Cette méthode décrite par BIERMAN en 1951, puis perfectionnée en 1953 grâce à la méthode de cathétérisme percutanée proposée par SELDINGER, permet de réaliser cette radiographie dans trois de nos observations dont une en cours d'évolution, dans un cas (9) nous avons pu réaliser cet examen à deux reprises, la première fois avant toute thérapeutique, et la deuxième fois en cours de traitement. Malheureusement, dans ce cas, notre diagnostic n'a pu être affirmé par un examen anatomopathologique.

De nos cas, nous tirons l'enseignement suivant : l'artériographie sélective permet de juger de la présence d'une tumeur par refoulement des grosses artères hépatiques, du tronc coeliaque, et même de la coronaire stomachique, à la périphérie de celle-ci. Dans certains cas, elle permet de montrer l'apparition de néo-vaisseaux fins, anarchiques, et cette présence évoquerait plutôt un hépatome. Alors qu'une tumeur non vascularisée serait plutôt en faveur d'un hépatoblastome. Dans un cas de tumeur mixte nous retrouvons un aspect anarchique de la néovascularisation.

Il est intéressant de souligner que dans une de nos observation l'artériographie sélective nous a permis de confirmer le rôle favorable de la chimiothérapie (cas 9) confirmant l'impression clinique d'involution de la tumeur.

L'étude du temps veineux de cette méthode permet d'une certaine manière de tirer le même enseignement que la splénoportographie.

Cette méthode nous semble donc devoir être multipliée à un plus grand nombre de cas, d'autant qu'elle peut éviter un geste chirurgical ou guider celui-ci.

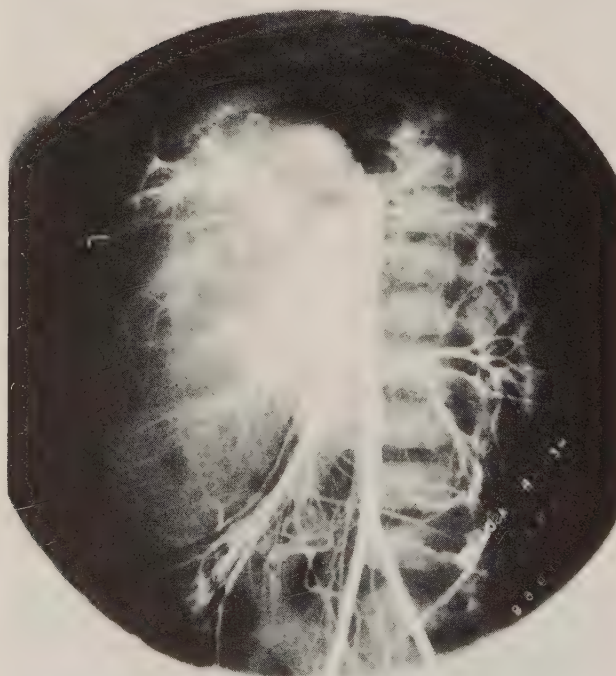


Cas 4 :

Refoulement des artères à la périphérie
de la tumeur.

Temps veineux.

Temps artériel



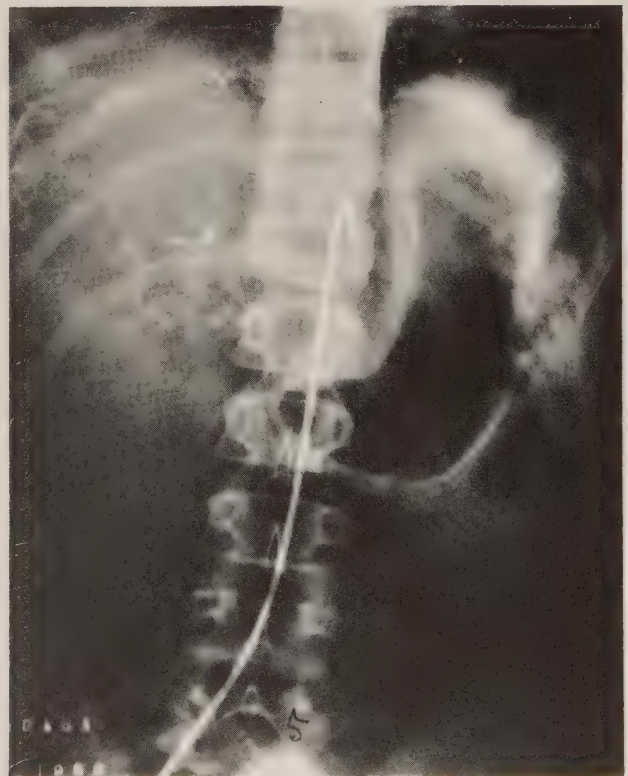


Cas 10 :

Récidive tumorale après hépatectomie
réglée gauche (1 an auparavant).

Temps veineux

Temps artériel



8) La cavographie.

Examen assez rare dans la littérature. Son intérêt réside dans la visualisation de l'empreinte de la tumeur sur la veine cave rétrohépatique, ou sur les vaisseaux sus-hépatiques.

9) Les autres méthodes radiologiques.

D'autres méthodes d'investigation radiologique ont été proposées mais ne sont pas du tout passées dans le domaine courant.

a/ La reperméabilisation de la veine ombilicale.

La reperméabilisation de cette voie vasculaire permettrait dans certains cas d'avoir un diagnostic plus précis que celui que pourrait apporter une splénoportographie ou une artériographie sélective. Mais cette méthode requiert une certaine habitude.

b/ La ponction directe du foie avec injection.

pourrait être réalisée afin de pratiquer l'injection intra-parenchymateuse d'un produit de contraste. Mais cette méthode ne doit qu'être citée n'étant pas pratiquée du fait du haut risque qu'elle entraîne.

10) Les examens radiologiques complémentaires.

Un certain nombre de clichés radiologiques, sont réalisés dans le but d'éliminer une localisation primitive probable, soit dans l'intention de dépister une métastase. En dehors de la radiographie pulmonaire simple dont nous avons parlé plus haut, c'est la pratique des clichés du squelette qui est la plus courante.

Les clichés du squelette : ils permettent de constater assez fréquemment des images ostéoporotiques. Nous les constatons dans deux cas sur onze dans notre étude (cas 1,2,). 3 fois sur 76 pour FRAUMENI (43) dont un cas avec fracture spontanée sur tissu ostéoporotique. ISHAK (56) réunit dans la littérature douze cas d'ostéoporose sans pour autant signaler une relation entre cette atteinte avec un type cellulaire plutôt qu'un autre.

Elles présentent un grand intérêt dans la recherche de métastases osseuses qui peuvent être isolées comme dans le cas de la tumeur frontale de l'observation rapportée par CHABAL, soit même évoquer la syphilis congénitale ou le réticulosarcome dans l'obser-

vation de CHARLAS (28).

En conclusion, ces méthodes classiques de la radiologie sont très intéressantes dans l'investigation des tumeurs hépatiques malignes de l'enfant, notamment l'artériographie sélective qui a tendance à prendre une part de plus en plus importante dans ce domaine, mais sont insuffisantes et doivent être complétées par l'exploration isotopique du parenchyme.



II - LA SCINTIGRAPHIE

Cet examen radioisotopique a tendance à se multiplier du fait de la relative inocuité et de la facilité qui le caractérise.

Nous l'avons réalisé dans cinq cas et ce à plusieurs reprises d'une part à titre diagnostique, et d'autre part, pour contrôler l'évolution ou les résultats thérapeutiques obtenus.

1) Le matériel isotopique.

Plusieurs isotopes sont utilisés pour cet examen. L'or colloïdal AU 198, le Rose Bengale marqué à l'iode 131, soit les agrégats de sérum albumine marqué aussi à l'iode 131, soit le TC 99.

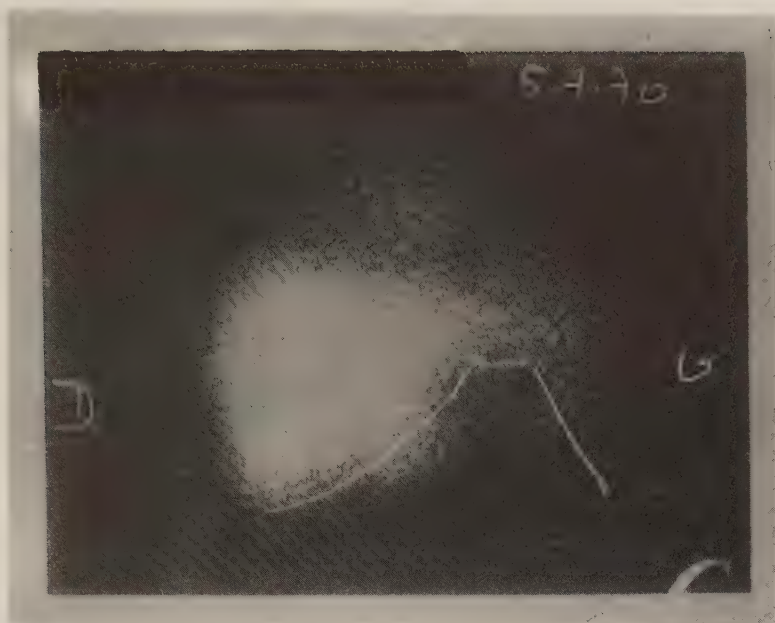
La préférence actuelle semble se porter sur les agrégats de sérum albumine soit sur le TC 99 du fait de leur temps de demi vie assez court de l'ordre de trente à soixante minutes et de leur faible pouvoir irradiant. L'AU 198 ou le TC 99 possèdent l'avantage de se fixer sur les cellules de KUPFER du système réticulo-endothélial hépatique ou éventuellement splénique ou encore de la moëlle osseuse ce qui permet d'étudier, en dehors de la morphologie, le fonctionnement hépatique.

2) Incidence des clichés.

A une certaine importance dans la recherche des tumeurs hépatiques. Les incidences le plus couramment utilisées sont celles de face, de profil, et en procubitus.

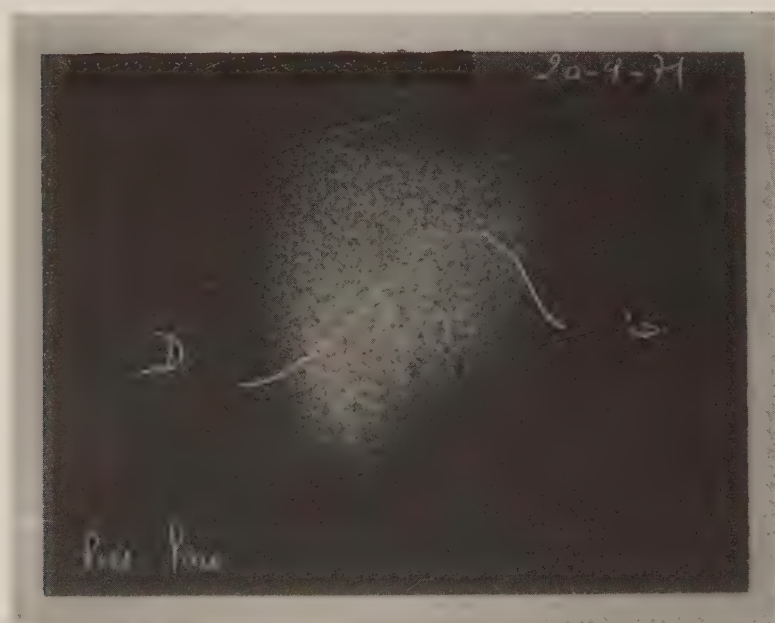
3) Les lésions.

L'hypertrophie du foie est l'image la plus fréquemment rencontrée. Mais surtout on peut découvrir des images lacunaires qui évoquent la présence d'une lésion néoplasique.



Cas 8 :

Scintigraphie avant intervention. Lacune manifeste au niveau du lobe gauche.



Cas 8 :

Scintigraphie deux mois après l'intervention, foie parfaitement homogène, mais amputé du lobe gauche.

Ces tumeurs sont visibles à la scintigraphie lorsqu'elles ont au moins deux centimètres de diamètre si leur siège est situé au sein du parenchyme hépatique et un centimètre et demi de diamètre lorsqu'elles sont superficielles.

En conclusion, l'intérêt de cette méthode est certain au stade diagnostique car elle permet de guider un éventuel acte chirurgical en précisant le siège de la lésion et en permettant de mettre en évidence d'autres foyers néoplasiques non palpables. Enfin, grâce à elle, il est aisé de surveiller les suites opératoires : la régénérescence du parenchyme hépatique ou l'apparition d'une récurrence locale sur le parenchyme résiduel.



III - LES EXAMENS DE LABORATOIRE

On est frappé par la pauvreté des signes biologiques de cette affection, rejoignant ainsi les observations faites par les différents auteurs autant en ce qui concerne l'enfant que l'adulte ; ce qui n'est cependant pas surprenant du fait de la présence de tissu hépatique sain autour de la tumeur maligne.

Les examens de laboratoire n'ont pu apporter aucun élément décisif jusqu'à la découverte de l'alpha 1 foetoprotéine.

1) La vitesse de sédimentation.

Elle est en général accélérée mais sans signification particulière. Dans notre étude, elle se situe aux alentours de 10 à 50 %.

2) La numération formule.

Notre travail confirme l'anémie signalée par de nombreux auteurs. Cette anémie cadre bien avec la maladie cancéreuse, elle pourrait être due à une carence en acides aminés, en vitamine B 12 et en acide folique. Soit encore dans certains cas à des hémorragies intratumorales.

Cette constatation s'oppose à celle faite chez l'adulte où la polycytémie possède au contraire un intérêt considérable dans cette maladie.

Signalons parallèlement que le taux d'hémoglobine est en général assez faible, mais sans caractère particulier chez le jeune enfant.

L'étude de la lignée blanche permet de montrer comme chez l'adulte une hyperleucocytose à type de polynucléose qui contraste avec l'absence de tout abcès ou d'infection latente.

3) Le myélogramme.

L'examen de la moëlle montre en général un aspect normal de l'hématopoïèse avec tout au plus un aspect de moëlle irritative très souvent rencontré dans les affections cancéreuses.

4) Les fonctions hépatiques.

Elles sont en général bien conservées.

a/ La prothrombine :

Elle n'est jamais trouvée à un taux inférieur à 60 % restant aux alentours de 80 à 90 %.

b/ Les transaminases :

Les enzymes SGOPT et SGPT sont inconstamment élevées mais n'atteignent jamais des taux très importants.

c/ Les tests de floculations :

Ils sont rarement perturbés chez l'enfant du fait de l'absence de cirrhose associée.

d/ La bilirubine :

Elle peut être augmentée mais sans qu'il existe de dépendance avec le taux des phosphatases alcalines.

e/ Phosphatases alcalines, cholestérol :

Leur taux ne serait augmenté que s'il existe un ictère rétionnel en fait très rare.

f/ L'électrophorèse des protéines sériques.:

L'étude du profil électrophorétique montre dans la majorité des cas des perturbations sous forme d'une hyperalpha 2 globulinémie ou même dans certain cas une hyper-

alpha 1 globulinémie.

5) La glycémie.

Nous avons vu précédemment que des auteurs avaient décrit des cas d'hypoglycémie.

6) Les dosages hormonaux.

L'acide vanylmandélique recherché afin d'éliminer le diagnostic de neuroblastome est en général normal ; nous ne l'avons trouvé qu'une seule fois élevé mais sans signification pathologique.

Les cathécholamines sont elles aussi normales.

En dehors des cas de puberté précoce le taux des gonadotrophines et des hormones sexuelles est normal.

7) L'alpha 1 foetoprotéine.

La découverte de cette protéine pathologique à relancé l'intérêt des examens biologiques. Nous lui consacrerons un chapitre.



**L'ALPHA 1 FOETO PROTEINE
DANS LES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DU FOIE
CHEZ L'ENFANT**

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III- CARACTERISTIQUES DE L'ALPHA 1 FOETO PROTEINE

IV- MATERIEL ET METHODE DE DETECTION

V - RESULTATS DE LA RECHERCHE DE L'ALPHA 1 FOETO PROTEINE

VI- DISCUSSION DE LA VALEUR DE L'ALPHA FOETO PROTEINE

Valeur pronostic de l'alpha foeto protéine.



I - INTRODUCTION

L'alpha 1 foetoprotéine a depuis sa première description par PEDERSEN fait l'objet de nombreux travaux tant physiologiques que physiopathologiques. Elle a pris un important retentissement lors de la décade écoulée dans le cadre de la cancérologie ; elle a apporté l'espoir du premier diagnostic biologique pathognomonique d'une atteinte cancéreuse.

Au fil du temps, cette certitude a diminué lentement et si la valeur de la présence de l'alpha 1 foetoprotéine a perdu cette spécificité qu'on avait espéré, elle n'en reste pas moins de nos jours d'une grande valeur d'orientation en hépatologie et en cancérologie.

Nous nous attacherons à expliquer la technique de recherche de cette protéine qui n'exige ni un matériel lourd ni un personnel qualifié ; la rapidité de la lecture plaide en faveur de sa recherche évitant dans certain cas une longue et onéreuse prospective d'un site primitif de la maladie cancéreuse. Nous essayerons de montrer que son étude pourra les jours prochains nous ouvrir des perspectives de pronostic.



II - HISTORIQUE

En 1944, PEDERSEN découvrit une fraction protéique spécifique dans le sérum des foetus bovins. Cette protéine reçut le nom de fétuine. Elle est normalement absente dans le sérum de l'adulte. Des études entreprises dans divers groupes de mammifères montrèrent l'existence de cette protéine dans le sérum de leur foetus (1955-1956 -- MESHIA GURVITCH).

De 1956 à 1961, les études s'étendirent au sérum foetal humain BUGSTRAND - CZAR et MURALT - ROULET. Cette protéine spécifique (fétuine) fut alors découverte chez le foetus durant la période allant de la neuvième à la dix-neuvième semaine de la vie intra-utérine. La fétuine mise en évidence migrail entre le pic albuminique et celui des alpha globulines. Pic par ailleurs plus important que celui des albumines. Cette protéine fut alors nommée "substance X". Les travaux de cette période ne mirent pas en évidence son passage dans le sang maternel, ni son existence au delà de la vingtième semaine de vie intra-utérine.

Par contre, des travaux postérieurs à cette période menés notamment par MASOPUST (77), TATARINOV et plus récemment par GITLIN, BOESMAN permirent de retrouver cette protéine au delà de la vingtième semaine de la vie in utero. De même elle fut trouvée dans le sang du cordon foeto-placentaire et normalement dans les deux semaines de la vie extra-utérine, mais jamais au delà de la première année de vie. Le taux maximum de présence de cette protéine fut ainsi fixée aux alentours de la dix-neuvième semaine de vie in utero pour décroître ensuite assez rapidement. Elle reçut dès lors le nom de **foeto-protéine** du fait de sa caractéristique: présente durant la vie foetale, et normalement, absente chez le jeune enfant et chez l'adulte.

Dès 1963, ABELEV (1), étudiant les hépatomes induits à la souris C3HA par l'ortho-inoazotoluène mit en évidence dans le sérum de ces souris la présence d'une protéine normalement absente et qu'il identifia comme la foeto-protéine.

Ces travaux furent confirmés par les observations de STANISLAVSKI-BIRENCWAJG chez le rat porteur d'hépatome induit par le 4 diméthylaminobenzène et démontre la complexité du groupement nommé jusqu'alors globalement sous le nom de **foeto-protéine** puisqu'il le scinde en trois types de protéine, deux de celles-ci sont l'**ALPHA 2 GLYCOPROTEINE** et la **LIPOPROTEINE ESTERASE** offrant en fait peu d'intérêt

puisque des traces de ces protéines furent retrouvées chez l'adulte à l'état physiologique et chez les rats ayant subi une hépatectomie partielle ; le troisième antigène globulinique étant l'**ALPHA 1 FOETOPROTEINE** retrouvée chez l'adulte à l'état pathologique et chez tous les rats ayant subi des hépatectomies partielles. Le troisième antigène globulinique semblant spécifiquement associé avec le cancer primitif du foie. Par contre il apparaissait que dans les carcinomes expérimentaux induits chimiquement, la présence de la foetoprotéine était liée à l'inducteur chimique employé, car si elle était présente lors des hépatomes induits par l'ortho-aminobenzène ou par le 4 diméthylaminobenzène, elle est absente dans les hépatomes expérimentaux induits par l'aflatoxine B.

En 1965, la relation entre la foetoprotéine et l'hépatome humain fut établie pour la première fois par TATARINOV lors de l'étude du sérum de deux malades atteints de cancer primitif du foie — foetoprotéine en tout point semblable à celle décrite par BERGSTAND et CZAR en 1957 chez le fœtus et chez le nouveau-né.

Depuis, un grand nombre de travaux menés par les équipes de KITHIER, TATARINOV, ABELEV (1), URIEL, MASSEYEFF, BURTIN (22), et de nombreux auteurs en différents points du globe ont amené à considérer la présence de l'alpha 1 foetoprotéine comme spécifique du cancer primitif du foie lorsque cette globuline était retrouvée dans le sérum d'un malade adulte ou enfant ayant dépassé l'âge de un an. Ainsi naquit l'espoir de posséder le premier examen immunologique pathognomonique d'une affection néplastique. Si bien qu'en 1966, fut décidé à Genève la création dans le cadre du centre de recherche international contre le cancer d'un organisme chargé de la coordination de ces résultats et d'un centre de référence mondial.

Cependant, depuis 1967, grâce à la multiplication des laboratoires effectuant la recherche de cette protéine de manière systématique, elle a été retrouvée dans le sérum de malades atteints de tératoblastomes des gonades, ou de tumeurs contenant certains éléments de type embryonnaire.

Enfin, lors de la table ronde "Immunologie et Cancer" réunie à Lyon, les 10 et 11 mai 1971, Le Professeur MASSEYEFF faisant le point sur l'alpha foetoprotéine et sur ses travaux menés à Dakar, rapporte que cette protéine disparaît après le 15^{ème} jour de vie extra-utérine et que VAN FURTH dosant cette protéine dans le sang de cordon la retrouve à un taux moyen de 5 mg 5 pour 100 ml de sang.

Ce taux variant au cours des tumeurs primitives du foie de 20 microgrammes à 5,2 milligrammes par millilitre. Le taux ne semblant pas dépendre directement du volume de la tumeur, cependant une relation entre les tumeurs volumineuses et la présence de la foetoprotéine semble

exister, ce qui expliquerait la différence de positivité entre les hépatomes africains revêtant volontiers des formes tumorales importantes et les hépatomes européens.

Récemment, des études menées aux Etats-Unis sur la corrélation de l'existence entre l'antigène Australia et la foetoprotéine donne un pourcentage de l'ordre de 40 à 42 %.



III - CARACTERISTIQUES DES FOETOPROTEINES

Ce sont par définition, des protéines présentes dans le sérum foetal et non dans le sérum adulte normal et qui doivent être absente des organes adultes normaux.

La mise en évidence de ces protéines est réalisée soit par électrophorèse, soit par immunochimie.

Les foetoprotéines possèdent des caractères communs : une mobilité électrophorétique rapide se situant entre le pic albuminique et celui des alpha globuline. Leur poids moléculaire varie entre 45 000 et 90 000. Elles possèdent une certaine parenté immunochimique entre les différentes espèces, sans être toute fois semblables. En effet, la teneur en glucide est élevée dans la fétuine du veau alors qu'elle est nulle pour la fétuine humaine.

Aucune d'entre elles, ne semble être susceptible de passer la barrière placentaire puisqu'elles ne sont jamais retrouvées dans le sang maternel.

STANISLAWSKI et URIEL ont pu différencier lors de leur étude de l'hépatome induit par diméthylaminobenzène chez le rat trois types de foetoprotéines. Seule l'alpha 1 foetoprotéine est caractéristique de l'état néoplasique, en effet les deux autres retrouvées lors des hépatomes (l'alpha 2 glycoprotéine et la lipoprotéine estérase) furent retrouvées lors d'hépatectomies partielles.



IV - MATERIEL ET METHODE DE DETECTION DE L'ALPHA 1 FOETOPROTEINE

Nous n'exposerons pas dans ce travail, les détails de cette méthode relativement simple, basée sur la recherche en gel d'agarose de la réaction anticorps antisérum, suivant la technique d' OUCHTERLONY, modifiée par MASSEYEFF dite "Technique en Triangle".



V - RESULTATS DE LA RECHERCHE DE L'ALPHA 1 FOETOPROTEINE

Les résultats de la recherche de l'alpha 1 foetoprotéine chez l'enfant sont encourageants.

Nous n'avons pratiqué cette recherche que dans 4 cas sur 11.

Parmi ceux-ci, un seul était positif (cas 8), malheureusement la recherche n'a été effectuée qu'à la suite de l'hépatectomie. Cette protéine foetale fut retrouvée encore une fois puis sa trace a disparu du sérum au cours de la chimiothérapie. Depuis lors, c'est-à-dire depuis un an, nous réalisons cet examen de manière régulière et il est négatif, de même que l'examen clinique ne peut laisser soupçonner une reprise évolutive du cancer hépatique. L'éventuelle réapparition de la foetoprotéine dans le sérum de notre jeune malade nous amènerait à reprendre la chimiothérapie, même

si par ailleurs nous ne trouvions aucun autre signe. Cependant, dans ce cas, ne sachant pas si cette protéine était présente avant l'acte chirurgical, il est possible de discuter sa valeur. Cette présence post-opératoire peut être imputée à deux causes : soit à la persistance de cellules cancéreuses, soit à la sécrétion de cette protéine foetale par les îlots de régénération du tissu hépatique. Seule la réapparition de l'alpha 1 foetoprotéine nous permettrait de trancher.

A la lumière de notre expérience, il est difficile d'établir un rapport entre le type cellulaire du cancer et la présence de l'alpha 1 foetoprotéine.

Le cas positif était porteur d'un hépatoblastome, les 3 autres cas se répartissent en deux hépatomes et un cas où l'histologie nous est inconnue.

Parallèlement, dans le service l'alpha 1 foetoprotéine a été mise en évidence chez deux autres enfants. L'un était porteur d'un dysembryome malin de siège intra-thoracique, l'autre était suivi pour carcinome embryonnaire du testicule mais la protéine foetale n'est apparue dans le plasma que lors de l'évolution métastatique hépatique, posant là encore le problème de la sécrétion de l'alpha 1 foetoprotéine par des îlots de régénération du parenchyme péri-tumoral.

Le travail de l'équipe de Villejuif portant sur 18 cas de sérum présentant une foetoprotéine se répartit en 8 cas de tumeur primitive du foie et 10 cas de tumeurs embryonnaires génitales ou extragénitales.

Les 8 cas de tumeurs primitives du foie associées à la foetoprotéine ont été trouvés lors de l'étude de 9 cas concernant cette affection, se répartissant en 3 hépatoblastomes (dont 2 présentent une alphaprotéine positive) et 6 hépatomes, tous possédant dans leur sérum l'alpha 1 foetoprotéine.

En 1968, MASOPUST (77) publie 5 cas de malades présentant une foetoprotéine dans leur sérum : 1 hépatome et 4 cancers embryonnaires génitaux. Par contre, il retrouve l'alpha 1 foetoprotéine chez des enfants de moins de 1 an à 17 reprises, 7 hépatopathies sur 33 analysées, et 10 hépatites virales sur 16 testées.

VI - DISCUSSION DE LA VALEUR DE L'ALPHA 1 FOETOPROTEINE

Il semble donc que cette recherche de l'alpha 1 foetoprotéine soit d'un grand intérêt devant toute tumeur hépatique. Cependant afin d'augmenter la valeur diagnostique de cet examen, il convient de bien connaître ses limites.

Avant un an, période de la plus grande fréquence du cancer primitif du foie, la présence de l'alpha 1 foetoprotéine peut être soit physiologique, soit associée à une hépatopathie qui n'est pas forcément cancéreuse, comme l'étude de MASOPUST (77) l'a démontré.

Au delà de la première année, la présence de l'alpha 1 foetoprotéine est en faveur du cancer primitif du foie à condition d'avoir éliminé toute tumeur à potentialité dysembryologique de siège gonadique ou extragonadique.

En effet, l'existence simultanée d'une hépatomégalie et d'une foetoprotéine sérique ne signifie pas automatiquement que nous sommes en présence d'un cancer primitif du foie, celui-ci pouvant être métastatique d'une tumeur maligne embryonnaire. Cependant, nous avons vu que la fréquence des foies secondaires chez l'enfant est peu importante par rapport à l'atteinte primitive de cet organe.

Valeur pronostic de l'alpha 1 foetoprotéine.

Il ne semble pas y avoir de rapport entre le pouvoir évolutif de la maladie et la présence ou l'absence sérique de l'alpha 1 foetoprotéine. Par contre elle possède une valeur dans le contrôle post-opératoire ou dans la surveillance des thérapeutiques non chirurgicales. La diminution signant l'amélioration avec diminution ou disparition des métastases. Naturellement, nous ne possédons pas assez de recul dans le cadre de notre observation d'hépatoblastome et nous en avons vu les limites. Mais nous nous basons sur notre observation à propos d'une tumeur maligne dysembryologique d'origine intrathoracique avec foetoprotéine positive. En effet, nous avons observé à plusieurs reprises la disparition de la protéine foetale correspondant à la négativation clinique de la maladie et la réapparition de cette protéine lors de la reprise évolutive du néoplasme. Cette observation rejoignant

celle réalisée par BURTIN (22) à propos d'une fillette porteuse d'une tumeur maligne de l'ovaire.

En fait, seule l'extension et la multiplication de cet examen, l'amélioration des thérapeutiques sur le cancer primitif du foie de l'enfant nous permettra de nous faire une idée précise de la valeur pronostic de cette protéine.

En conclusion : il faut retenir que la présence de l'alpha 1 foetoprotéine au delà de 12 mois de vie extra-utérine est pathologique. Elle est liée soit à l'existence d'un processus malin hépatique soit à un cancer dysembryologique de siège gonadique ou extra-gonadique.

Avant un an, en dehors des processus malins, il faut éliminer l'hépatite, une hépatopathie et l'alpha 1 foetoprotéine physiologique.



LE DIAGNOSTIC POSITIF

I - LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE

II - LA LAPAROSCOPIE

III- LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE

IV- LE SIEGE DE LA LESION.



LE DIAGNOSTIC POSITIF

Si les examens cliniques, radiologiques, isotopiques, biologiques, permettent de porter un diagnostic celui-ci est en fait confirmé par la laparotomie et l'examen anatomopathologique du parenchyme hépatique.

Trois grands types de méthodes peuvent être envisagées, mais elles sont de valeur très inégales.



I - LA PONCTION BIOPSIE TRANSCUTANEE

Nous n'avons jamais utilisé cette méthode. Ce type d'investigation ne semble pas très recherché par les différents auteurs. ISHAK (56) dans son étude ne la retrouve que 2 fois sur 47 cas. En effet, ses inconvénients : ponction à l'aveugle, risque hémorragique, possibilité de flambée évolutive occasionnée par le traumatisme provoqué par cette méthode, font qu'elle est rejetée.

II - LA LAPAROSCOPIE

Nous ne l'avons pas utilisée, elle est rarement pratiquée par les différents auteurs, d'autant que les auteurs anglo-saxons ne la pratiquent que peu même chez l'adulte.

En effet, chez l'enfant elle est quelque peu traumatisante. D'autre part, le champ de vision est limité, l'existence d'éventuelles brides, le risque hémorragique, la non visualisation des tumeurs intra-hépatiques sont des éléments en sa défaveur.

Néanmoins, elle pourrait permettre de découvrir des tumeurs nodulaires blanchâtres, éventuellement ombiliquées, soit un semis de petits nodules brillants sur le fond rouge brun du parenchyme qui ne présente qu'exceptionnellement des images de cirrhose. En somme, méthode peu utilisée chez l'enfant.

III- LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE

Cette méthode est celle préférée chez l'enfant, son risque étant actuellement des plus minimes. Elle devient presque systématique dès que le cancer primitif du foie est suspecté.

Nous l'avons réalisée 9 fois sur 11. Les deux cas où elle ne fut pas réalisée fut d'une part, celui où le diagnostic établi était l'hypothyroïdie, et où aucun signe hépatique n'avait attiré l'attention. Le deuxième cas présentant à l'artériographie une tumeur hépatique hypervascularisée ; l'abstention chirurgicale fut décidée en raison des risques hémorragiques.

Elle présente l'intérêt de réaliser une investigation précise du foie, non seulement visuelle, mais aussi tactile. La situation exacte de la tumeur est ainsi découverte et l'on peut rechercher l'existence éventuelle d'autres foyers soit macroscopiques et cachés soit trop petits pour être découverts par nos moyens d'investigation actuels.

Ainsi la biopsie peut être pratiquée dans les meilleures conditions possibles, bien que le succès de celle-ci ne soit pas garanti à cent pour cent ; dans un de nos cas, elle a probablement porté à côté de la zone néoplasique. (cas 1).

L'aspect des tumeurs visualisées est celui décrit à propos de la laparoscopie. Mais peut dans certains cas, revêtir l'aspect de pseudo kystes et même d'abcès.

La laparoscopie doit si la tumeur est isolée à un lobe, et si par ailleurs aucune métastase n'est décelable, être suivie d'une extirpation et encore mieux d'une hépatectomie réglée.

IV- LE SIEGE DE LA LESION

Les méthodes d'explorations cliniques, radiologiques, isotopiques, endoscopiques, permettent de déterminer le siège de la tumeur.

Dans notre travail, la localisation unique au lobe droit est trouvée deux fois (cas 1,4,). Nous la retrouvons aussi deux fois dans le lobe gauche (cas 8, 10,). Dans le reste des cas, c'est-à-dire dans cinq cas nous étions devant des processus multinodulaires qui 3 fois présentaient une prédominance droite.

La prédominance d'un lobe sur l'autre apparaît mal dans notre statistique. Par contre NIKALDOH (85) cite 38 tumeurs du lobe droit pour seulement 12 à gauche. CLATWORTHY (30) sépare ses localisations en 3 zones : 9 tumeurs pour le lobe droit, 4 situées à gauche, et 6 centrales. ISHAK (56) étudiant 32 cas, dont le siège tumoral était connu, dénombre 22 cas de tumeur siégeant sur le lobe droit. A ce propos il émet une hypothèse : pour lui cette prédominance du lobe droit serait due à un phénomène d'anoxie. Il se base sur l'asymétrie de la circulation intrahépatique durant la vie foetale. Le lobe gauche bénéficiant d'une vascularisation riche en oxygène par l'apport de sang artériel grâce à la veine ombilicale, alors que le lobe droit est vascularisé par la veine porte. Donc la fragilité du lobe droit à l'anoxie est plus grande. Et ce phénomène faciliterait le développement de la tumeur maligne.

En fait, la cause de cette prédominance droite semble bien difficile à établir.



L'ANATOMOPATHOLOGIE

I - LES TUMEURS MALIGNES EPITHELIALES

- 1) Le carcinome hépatocellulaire
- 2) L'hépatoblastome
- 3) Les cholangiocarcinomes

II - LES TUMEURS D'ORIGINE MESENCHYMATEUSE



L'ANATOMOPATHOLOGIE

Décrite d'abord par FERRE puis WILLIS qui isole le type histologique propre à l'enfant sous le nom d'hépatoblastome. Actuellement BAGENSTOSS (9) (in tumor of the liver - 1970) essaie de mettre au point une classification valable, et comparable avec les notions connues chez l'adulte.

On décrit chez l'enfant comme chez l'adulte des tumeurs malignes d'origine hépatique épithéliale ou mésenchymateuse.



I - LES TUMEURS MALIGNES EPITHELIALES

Ces tumeurs sont en général décrites sous le nom de carcinome. On distingue deux groupes de tumeurs d'origine épithéliale hépatique chez l'enfant.

1) Le carcinome hépatocellulaire

Se rencontre chez l'enfant de plus de 3 ans en général. Il est en tout point semblable à celui de l'adulte et peut même s'accompagner de lésions hépatiques dégénératives à côté des plages de néoplasme.

Il s'agit soit de forme nodulaire bien limitée, soit de forme diffuse.

Les cellules ressemblent à des hépatocytes polygonaux à limites précises, mais plus volumineux que les cellules normales. Le cytoplasme est très eosinophile, le noyau ovoïde ou irrégulier est volumineux, enfin le nucléole est excentré. La structure est volontiers trabéculaire, présentant des cordons d'une ou plusieurs rangées irrégulièrement anastomosés entre eux.

2) L'hépatoblastome

Qui est la tumeur spécifique de l'enfant, en général de moins de 3 ans.

On peut distinguer deux catégories d'hépatoblastomes. Le type épithélial composé presque exclusivement de cellules épithéliales, et le type mixte épithélial et mésenchymateux.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une tumeur localisée dans le lobe droit, nodulaire en général. Il existe dans le **type épithélial pur** deux sortes de cellules qui sont facilement reconnues. Le type foetal présente des cellules hépatiques plus petites que la normale, avec un noyau relativement important, et un nombre de mitoses variable. Les travées sont irrégulièrement disposées en rangées épaisses de deux cellules comme dans le foie foetal.

On peut observer des cellules vacuolaires contenant des lipides et du glycogène.

Il existe parfois des foyers d'hématopoïèse en général à l'intérieur des sinusoides. Ces foyers n'existent pas dans le parenchyme normal.

Le deuxième type est le type embryonnaire décrit par ISHAK et GLUNZ, beaucoup moins différencié, avec plus de mitoses. Ces cellules sont moins adhérentes et sont arrangées en couches ou rubans parfois en pseudo rosettes ou formations papillaires. On n'y rencontre pas de foyers d'hématopoïèse.

Les cellules sont petites allongées et foncées, le nucléole est large.

Il n'y a pas de vacuole, ni graisses, ni glycogène.

L'hépatoblastome mixte contient des dérivés mésodermiques, un type primitif de mésenchyme est mélangé aux éléments épithéliaux, parfois les cellules ont une apparence myxomateuse.

Il existe des foyers ostéoïdes de taille et de nombre variable.

3) Les cholangiocarcinomes ne sont jamais rencontrés chez l'enfant.

II - LES TUMEURS D'ORIGINE MESENCHYMATEUSE

Elles comprennent les mésenchymomes et les sarcomes de différents types, mais semblent rares chez l'enfant, sauf pour ANDERSEN (6) qui pense que ce type est fréquent.

Nous avons cependant deux cas de myxome malin (cas 10, 11).

Les mésenchymomes malins sont composés de tissus variés dérivés du mésenchyme primitif et peuvent montrer des structures de muscle strié, du tissu fibreux et des structures angiomateuses.

Les types principaux de sarcomes sont des angiosarcomes, des myosarcomes ou des fibrosarcomes.



LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - LA RECONNAISSANCE DE L'HEPATOMEGALIE

A - Le néphroblastome,

B - Le neuroblastome.

II - LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A - Les gros foies d'origine non tumorale.

1) Les foies cirrhotiques.

2) Les foies vasculaires.

a/ Les foies de stase sus-hépatique.

b/ Les foies de stase portale.

3) Les foies de dénutrition et métaboliques.

a/ Le Kwashiorkor.

b/ La maladie de Wilson.

c/ La galactosémie congénitale.

d/ La tyrosinose atypique.

e/ La glycogénose.

4) Les gros foies parasitaires.

a/ Le kyste hydatique.

b/ L'abcès amibien du foie.

B - Les gros foies tumoraux.**1) Les tumeurs bénignes.**

a/ L'hémangioendothéliome.

b/ Les autres tumeurs bénignes du foie.

2) Les tumeurs malignes secondaires du foie.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel du cancer primitif du foie chez l'enfant peut se résumer à celui de l'hépatomégalie de l'enfant, en effet, c'est le signe d'appel et le signe physique le plus constant de la séméiologie de cette affection. Il se pose en deux étapes :

I - LA RECONNAISSANCE DE L'HEPATOMEGALIE

Deux grands types d'affections peuvent être évoquées en présence d'une tumeur de l'hypochondre. Il s'agit essentiellement du néphroblastome et du neuroblastome, en dehors de toutes les tumeurs rétropéritonéales ou abdominales de l'enfant qu'elles soient malignes ou non.

A - Le néphroblastome.

En dehors de l'individualisation séméiologique (symptomatologie à prédominance abdominale ou lombaire), le diagnostic est en général porté à l'urographie intraveineuse et plus rarement à la laparotomie.

B - Le neuroblastome.

En sa faveur la radiographie sans préparation qui peut présenter des calcifications, mais qui pour autant n'élimine pas le cancer hépatique. Mais surtout, le dosage des catécholamines de l'acide vanylmandélique et homovanilique qui sont alors très élevés.

Mais le problème se complique lorsque nous nous trouvons en présence d'un foie tumoral secondaire à cette affection réalisant le syndrome de PEPPER.

II - LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.

Nous aborderons cette étude en séparant d'une part les gros foies d'origine non tumorale

et les gros foies tumoraux en éliminant d'emblée les gros foies aigus du nourrisson dans le cadre d'une infection.

A - Les gros foies d'origine non tumorale.

1) Les foies cirrhotiques.

Ils sont assez rares chez l'enfant et sont facilement reconnus, survenant au décours d'une hépatite infectieuse et accompagnés d'importantes perturbations biologiques.

2) Les foies vasculaires.

En général, il s'agit d'un foie présentant les caractères suivants : lisse, régulier, pulsatile, douloureux sans splénomégalie, coexistant éventuellement avec un reflux hépatojugulaire, une ascite libre récidivante et même un tableau d'anasarque.

a/ Les foies de stase sus-hépatique.

◆ *le foie de l'insuffisance cardiaque.*

Il est facilement reconnu : étant assez fréquent chez le jeune enfant, et accompagné de signes évidents d'insuffisance cardiaque (cliniques, radiologiques, électriques), enfin la régression de l'hépatomégalie sous traitement digitalique réalisant le classique foie accordéon.

◆ *le syndrome de BUDD CHIARI.*

Syndrome assez rare, l'hépatomégalie est accompagnée de douleurs abdominales et de circulation collatérale cavocave. La ponction biopsique permet de faire le diagnostic.

b/ Les foies de stase portale.

Ce sont de gros foies associés à une splénomégalie, à des varices oesophagiennes et à une hypertension portale, rarement liés chez l'enfant à une cirrhose en voie de décompensation. Ils se rencontrent plutôt lors de la mucoviscidose ou de la fibroangiomatose biliaire.

◆ *La mucoviscidose.*

Le gros foie isolé est rarement le signe révélateur de cette affection. Il survient au stade multinodulaire de la maladie et le diagnostic est porté depuis longtemps. En cas d'hépatomégalie isolée dans le cadre d'une mucoviscidose, le test à la sueur permet alors de faire le diagnostic.

◆ *la fibroangiomatose biliaire.*

Malformation d'origine congénitale pouvant être révélée chez l'enfant par une hépatomégalie. Souvent associée à d'autres malformations, notamment à une maladie polykystique des reins. Le diagnostic est fait grâce à la ponction biopsique du foie.

3) Les foies de dénutrition et métaboliques.

Diagnostic important à réaliser puisque l'état de dénutrition accompagne le cancer primitif du foie dans un assez important nombre de cas.

a/ Le Kwashiorkor.

Affection assez rare sous nos latitudes se rencontrant plus facilement dans la zone inter tropicale ou cependant le cancer primitif du foie est rare.

b/ La maladie de WILSON

Hépatomégalie accompagnée de troubles neurologiques mais qui peut être dans sa phase primitive objectivée par une hépatomégalie isolée (LHERMITTE - LAMY). L'augmentation de la cuprémie et de la cupriurie, la diminution de la céruloplasmine sérique en font la preuve.

c/ La galactosémie congénitale.

Au décours d'un ictère néo-natal prolongé, on constate l'association troubles neurologiques, hypotrophie, cataracte et hépatomégalie. La mise en évidence de la galactosurie, de l'hypoglycémie après ingestion de galactose permet de faire le diagnostic. A rapprocher de cette affection, citons pour mémoire, l'intolérance héréditaire au fructose.

d/ La tyrosinose atypique.

Peut être discutée devant une hépatomégalie mais viennent s'y ajouter des malforma-

tions viscérales, une cirrhose précoce, un rachitisme vitamino résistant et une tubulopathie de type DE TONI - DEBRE - FANCONI.

e/ La glycogénose.

L'hépatomégalie, le retard staturo pondéral, l'état général très perturbé marquent le tableau clinique. Le diagnostic positif de cette affection métabolique est réalisé par la mise en évidence d'un déficit en glucose 6 Phosphatase ou en amylo 1 6 glucosidase. La ponction biopsique confirme la surcharge glycogénique des cellules hépatiques. Cependant, la constatation de ces troubles métaboliques n'élimine pas systématiquement le cancer des associations ayant été décrites.

4) Les gros foies parasitaires.

a/ Le kyste hydatique.

Affection difficilement reconnue en France. Intérêt de la notion de contagé, de l'éosinophilie sanguine, de l'image radiologique en coquille d'oeuf, du refoulement régulier des vaisseaux à la périphérie de la lésion visualisé par la splénoportographie ; mais surtout la réaction de CASONI positive. La ponction biopsique ramènerait le "sable hydatique" mais elle ne devrait pas être réalisée.

b/ L'abcès amibien du foie.

Dans un tableau fébrile avec sueurs profuses, il s'agit d'une hépatomégalie éminemment douloureuse. La ponction biopsique ramène un pus abactérien "chocolat".

B - Les gros foies tumoraux.

1) Les tumeurs bénignes.

a/ L'hémangioendothéliome.

Bien que cette affection présente une évolution maligne et parfois mortelle, il ne nous semble pas normal de l'inclure (à l'encontre de certains auteurs) dans le cadre des tumeurs malignes du foie.

Le diagnostic bien que parfois difficile à réaliser sera évoqué devant l'association hépatomégalie, angiomatose cutanée, troubles vasculaires.

L'âge du début est relativement précoce, dans les 32 cas recensés par BRUNI, il s'étage de 10 jours à 2 ans 1/2.

Cette affection revêt volontiers le masque de foie cardiaque mais il ne rétrocede pas au tunicardiaques. En fait comme NEIMANN, il faut parler d'un "coeur hépatique".

La laparoscopie ou mieux la laparotomie exploratrice permettent de visualiser la masse tumorale sous forme de nodule saillant avec un centre plus foncé, brun rouge, lie de vin, soit un aspect en "noix de muscade" mais en tout cas de couleur différente de celle du parenchyme sain avoisinant. Les nodules hémangiomateux étant plus dépressibles que le tissu hépatique. De toute manière en cas de doute le diagnostic sera fait par l'anatomopathologie.

b/ Les autres tumeurs bénignes du foie.

Nous avons rencontré lors de notre étude un adénome solitaire du foie et un hamartome. NIKAIDOH (85) rencontre 5 tumeurs bénignes sur 22 tumeurs hépatiques, se répartissant en 2 adénomes solitaires du foie, un hamartome, un tératome bénin, une hypertrophie nodulaire.

Ces tumeurs bénignes ont pour elles d'évoluer sans retentissement sur l'état général. Le diagnostic est surtout fait par l'examen anatomopathologique après laparotomie exploratrice.

2) Les tumeurs malignes secondaires du foie.

Si chez l'adulte, le cancer primitif du foie vient en seconde position des tumeurs malignes de cet organe, chez l'enfant, les tumeurs malignes secondaires sont plus rares que les primitives. Nous n'avons dans le même temps observé que quatre tumeurs d'origine secondaire, soit un taux de 17 % pour 83 % de cancers primitifs. Cette différence est encore plus marquée dans la thèse de Madame KARLIN WEISSMANN (59) qui ne réunit que 4 tumeurs secondaires sur un total de 114 tumeurs malignes du foie.

L'examen clinique peut permettre de porter le diagnostic de tumeur maligne secondaire lorsqu'il permet de découvrir une localisation maligne primitive.

La scintigraphie peut parfois faire la différence entre une tumeur primitive et une tumeur secondaire. Une lacune unique serait en faveur d'un néoplasme primitif et un semis lacunaire d'une évolution métastatique. Mais chacun de ces processus peut revêtir le masque de l'autre.

Les éléments radiologiques pulmonaires ou osseux peuvent révéler des images anormales qui évoquent soit la tumeur primitive soit des métastases du cancer hépatique (pouvant même dominer le tableau clinique comme dans le cas de CHARLAS - 28).

Les examens biologiques classiques n'ont que peu de valeur dans cette recherche étiologique., si ce n'est le dosage de l'acide vanillylmandéique, des catécholamines qui permettraient de soupçonner un neuroblastome évoluant sous le masque d'une hépatomégalie tumorale.

L'interprétation d'une éventuelle augmentation des 17 céstéroïdes est difficile car nous avons vu que certaines tumeurs primitives du foie sont accompagnées d'un syndrome de puberté précoce.

Les tumeurs métastatiques du foie ne doivent pas en principe être accompagnées de l'alpha 1 foetoprotéine. Cependant, comme nous l'avons souligné, l'hépatomégalie secondaire peut exister en présence de l'alpha 1 foetoprotéine en cas de processus métastatique d'origine dysembryologique de plus, le doute a été élevé chez l'adulte à propos d'une métastase hépatique de cancer gastrique (BOUREILLE - 18 - BERNADES - 13 - ANDRIEU - 7).

Il faut souligner que l'absence de l'alpha 1 foeto protéine n'élimine pas pour autant le diagnostic de cancer primitif du foie.

C'est la laparotomie exploratrice et la ponction tumorale à fin d'examen anatomopathologique, en l'absence de site primitif décelable qui permettra de faire la part entre évolution cancéreuse primitive et évolution métastatique.

En conclusion, il faut retenir que le cancer métastatique du foie n'est diagnostiqué chez l'enfant que par élimination de l'évolution maligne primitive, à l'encontre de chez l'adulte.

LE TRAITEMENT

I - LA RADIOTHERAPIE

II - LA CHIMIOTHERAPIE

III- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL.



LE TRAITEMENT

En l'absence de tout traitement étiologique ou préventif des tumeurs primitives du foie chez l'enfant, le traitement comme pour tout cancer sera triple : chirurgical, chimique, actinique.

I - LA RADIOTHERAPIE

Nous l'avons entreprise à titre thérapeutique une seule fois, alors que la chirurgie s'était avérée impossible, à la dose de 3.000 r/tumeur distribués par une bombe au cobalt. Nous n'avons obtenu qu'un discret succès momentané. (cas 11).

Dans le cas d'une tumeur hypervascularisée, nous avons fait pratiquer une irradiation hépatique de 1 900 r/tumeur, en association avec les antimitotiques. (cas 9). Une artériographie pratiquée à l'issue de ce traitement a permis de visualiser un discret résultat positif. Cependant dans ce cas il est difficile de faire la part entre le bénéfice apporté par la radiothérapie et celui dû au traitement chimique.

Il semblerait que les tumeurs malignes à différenciation embryonnaire ou sarcomeuse soient quelque peu radiosensibles chez l'enfant.

Mais la dose théoriquement radiocurable, distribuée à l'aide des hautes énergies, qui est aux alentours de 4 000 r/tumeur est très proche de la dose susceptible d'engendrer des dégâts soit au niveau parenchyme hépatique (malgré une large tolérance de ce dernier), soit aux tissus nobles voisins tel que le rein droit susceptible de présenter des phénomènes de fibrose ou d'hypoplasie.

En dehors de ce rôle curatif, la radiothérapie a été employée dans certains cas à visé pré-opératoire.

C'est ainsi que HERMANN (50) rapporte l'observation d'un garçon de 15 ans, celui-ci était porteur d'une tumeur maligne du lobe droit qui paraissait inextricable lors de la laparotomie exploratrice. Devant l'impossibilité d'une thérapie-

tique chirurgicale l'enfant reçoit une chimiothérapie à base de **Vincristine** mais celle-ci doit être abandonnée du fait de l'intolérance. On entreprend alors une irradiation au cobalt malgré la probable radiorésistance de la tumeur qui était un hépatoblastome 2 700 r/T furent distribués entraînant une reprise de poids, une amélioration de l'état général. Après reprise de la chimiothérapie par le cyclophosphamide, on constate que le foie continue à involuer. Une hépatectomie est alors décidée et pratiquée, lors de la publication il existe un recul de 3 ans sans signe de rechute.

Dans le même cadre il faut signaler la possibilité de l'utilisation de la radiothérapie dans le traitement préopératoire des métastases. DILLARD (36) irradie ainsi avec succès une métastase pulmonaire permettant l'intervention.

Enfin dans le cadre de la radiothérapie il faut dire qu'à notre connaissance l'utilisation de l'irradiation intra-artérielle par microsphères radioactives n'a jamais été tentée chez l'enfant.

En conclusion : la radiothérapie est en général peu efficace, elle n'est entreprise qu'à titre palliatif ou préopératoire soit encore à **titre antalgique dans les douleurs hépatiques ou dans les douleurs des métastases osseuses.**



II - LA CHIMIOOTHERAPIE

La chimiothérapie a parfois été employée chez l'adulte par voie intra-artérielle, chez l'enfant par contre elle est faite toujours par voie générale.

Un certain nombre de produits furent employés mais les résultats paraissent décevants.

Pour notre part, nous avons utilisé le 5 FLUORO-URACILE et l'ONCOVIN avec des résultats transitoires comme pour le cas 9, pour lequel l'association radiothérapie 5 FLUORO-URACILE a entraîné une amélioration clinique notable.

L'enfant Gérard P... (cas 8) a reçu de même après intervention, et pendant une année l'association 5 FLUORO-URACILE - ONCOVIN.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un seul cas de LASCARI (68) en 1970 qui publie une régression d'hépatoblastome après deux ans de traitement par l'ONCOVIN. L'enfant a reçu 1 mg par m² par semaine pendant 6 mois, puis une semaine sur deux pendant 6 mois, puis une semaine sur trois. La régression semble avoir été totale.

L'ACTINOMYCINE a aussi été employée, mais avec des résultats transitoires, seul NIKAI DOH (85) signale la disparition d'un nodule métastatique pulmonaire pendant 5 mois, par de l'ACTINOMYCINE D.



III- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL.

Bien avant les travaux de WANGENSTEEN et de LORTAT-JACOB (72) (1952), à propos des hépatectomies réglées du foie, la chirurgie d'exérèse était reconnue comme étant l'élément principal de la thérapeutique. Madame KARLIN-WEISSMAN citant les travaux de PIRIE, TURNER, DELILLE, SINGLETON, FEVRE, DASSIOS conclut : "la résection de la tumeur en tissu hépatique d'apparence sain reste la conduite logique chaque fois qu'elle est possible".

Ce sont avec les progrès de la connaissance exacte de l'anatomie hépatique réalisés à la suite des travaux de J.E. HEALEY, de PACK et de BACKER, et ceux faits dans le domaine de l'anesthésie et de la réanimation que les indications d'hépatectomie pour tumeur primitive du foie purent être étendues.

Nous n'exposerons pas dans ce travail les techniques opératoires employées pour réaliser ces hépatectomies. Nous dirons simplement qu'il ressort des différents exposés, la nécessité d'une approche confortable du foie afin de réaliser une dissection des différents éléments de manière à assurer une hémostase aussi poussée que possible, d'éviter la formation de fistules biliaires, ou d'embols gazeux, complication fatale.

Dans notre travail, l'hépatectomie réglée n'a été pratiquée qu'à 2 reprises. Dans les 2 cas, il s'est agi d'une lobectomie gauche.

Le premier cas opéré était celui d'un enfant porteur d'un myxome, l'évolution fut bonne une année durant, exempte de tout signe de rechute. Au bout de ce laps de temps, reprise évolutive par greffe de la tumeur dans le lobe droit (cas 10).

Notre deuxième cas est celui d'un garçon de 3 ans atteint d'un hépatoblastome. Un an et demi se sont écoulés depuis cette intervention sans aucun signe de récurrence ou d'évolution locale. (durant la première année, il a reçu une chimiothérapie) (cas 8).

Les autres malades présentaient soit des localisations diffuses à tout le parenchyme hépatique (cas 5, 3, 7) soit une tumeur trop volumineuse dépassant un lobe, et surtout un état général trop médiocre (cas 11).

— La fréquence de l'hépatectomie.

Cette fréquence semble se situer aux alentours de 30 % de toutes les tumeurs hépatiques, pour TIEN YU LIN (107) 26 %, FISH (39) donne un pourcentage de 36 %, ISHAK (56) différencie la fréquence d'hépatectomie des hépatomes et des hépatoblastomes, dans le cas des hépatomes, il semble que l'hépatectomie puisse être réalisée dans 25 % des cas, alors que les enfants porteurs d'hépatoblastome bénéficient d'un taux de possibilité d'intervention de l'ordre de 50 % des cas.

— La mortalité opératoire.

Le taux de mortalité opératoire n'est pas négligeable. Nous nous baserons sur l'expérience des différents auteurs.

Pour FOSTER (42), elle se situe aux alentours de 19 %, pour FISH (39) 21 %, TIEN YU LIN (107) 33 %, et ALAGILLE (3) arrive à 50 % des cas. La mortalité opératoire est à rattacher essentiellement au désamorçage de la pompe cardiaque par spoliation sanguine, soit à l'arrêt cardiaque réflexe, soit encore par embol gazeux.

Dans les suites opératoires, les causes sont plutôt d'ordre métabolique. L'hypoglycémie est très souvent constatée dans les suites opératoires des résections hépatiques, elle est due soit à la libération de la substance insulinaire que possèderaient certaines tumeurs ou plutôt par suite de la diminution de la réserve glycogénique du fait de la résection hépatique.

De même, faisant suite à la résection du tissu hépatique une hypoprotéinémie est fréquente.

Des désordres importants peuvent être constatés à la suite d'atteinte des facteurs de la coagulation. La prothrombinémie peut être effondrée ainsi que le facteur VIII.

En dehors de ces désordres il est possible de constater un ictère dont l'origine peut être rapportée à 2 causes : soit la sidération du lobe hépatique restant, par choc opératoire réflexe, ou par anoxie du parenchyme, soit aux transfusions sanguines massives réalisées pour rétablir la volémie circulante.

A la lumière de ces faits il est évident que l'incidence de la réanimation est importante. Elle se situe aux trois temps. Durant la période préopératoire, elle doit assurer une correction d'éventuelles déficiences de l'état général par perfusion de protéines, vitaminothérapie K, etc ... Le temps per-opératoire est caractérisé par la nécessité vitale d'une compen-

sation immédiate des pertes sanguines qui peuvent atteindre 3 litres. La réanimation post-opératoire est habituellement assurée par la perfusion de sérum glucosé à 10 % au moins pendant 48 heures de manière à permettre au parenchyme restant de rétablir sa fonction glycogénique. La perfusion de protéines doit être réalisée pendant au moins deux semaines, délai nécessaire au foie pour présenter des îlots de régénération fonctionnels.

En fin la surveillance biologique attentive permettra la correction des paramètres déficients. La surveillance clinique étant orientée vers la recherche d'une éventuelle hémorragie interne, l'apparition de fistules biliaires qui peuvent justifier une réintervention.

En conclusion : comme nous le verrons plus loin, malgré la mortalité assez importante, ce traitement chirurgical est le traitement idéal. On constate dans la littérature la plus grande fréquence des hépatectomies droites réalisées puisque dans la statistique japonaise il y a 10 hépatectomies gauches contre 17 hépatectomies droites partielles ou totales, et pour FISH et Mc CARY pour 11 hépatectomies gauches, 32 hépatectomies droites totales ou partielles.

Nous avons retrouvé un cas de transplantation hépatique pratiqué par STARLZ (103 bis) chez un enfant atteint de néoplasme. Malgré la transplantation, l'enfant est décédé de métastases six mois plus tard.



EVOLUTION ET RESULTATS

I - L'EVOLUTION GENERALE

II - LES METASTASES

III- LES RESULTATS DE L'HEPATECTOMIE.



EVOLUTION ET RESULTATS

I - L'EVOLUTION GENERALE

L'évolution des tumeurs non traitées est toujours péjorative dépassant exceptionnellement un an.

Cependant, dans la littérature, deux cas de régression totale spontanée ont été décrits par LEE (69) et par EVERSON et COLE (21). En dehors de ces cas exceptionnels, il n'existe pas de survie prolongée ; cependant, il faut remarquer que le temps de survie est multiplié par trois par rapport aux publications faites au alentours des années 1930 ; cette amélioration étant due aux progrès réalisés dans la thérapeutique symptomatologique.

Dans le cadre habituel de la maladie l'évolution se fait d'une traite vers la mort. Elle survient soit brusquement par rupture de la tumeur entraînant une hémorragie interne fatale, ce qui fut certainement le cas dans deux de nos observations (cas 5 et 9), soit assez fréquemment dans un tableau de cachexie alors que l'hépatomégalie a doublé ou triplé de volume, qu'une circulation collatérale se soit installée, qu'une ascite soit apparue, que les métastases se soient multipliées pouvant aggraver l'état en entraînant des troubles respiratoires en cas de localisation pleuropulmonaire.

La mort peut survenir dans un tableau de péritonite aiguë par abcédation de la tumeur et propagation péritonéale. Dans un cas (11) nous avons observé un décès survenu au décours d'une crise épileptiforme qui pouvait être liée à des métastases cérébrales, (mais aucune vérification ne fut pratiquée) soit provoquée par une souffrance cérébrale occasionnée par une hypoglycémie . . . due à une défaillance hépatique. Dans un autre cas (2) le décès fut constaté dans un tableau hyperthermique d'allure septicémique sans que l'on puisse découvrir l'origine de cette fièvre, le cancer hépatique n'ayant été découvert qu'à l'examen microscopique.

Rarement l'évolution se fait vers un ictère grave et un coma hépatique, nous ne l'avons jamais observé à l'encontre de certains auteurs.



II - LES METASTASES

La fréquence des métastases à distance est pour les différents auteurs aux environs de 30 %. Pour STEINER (104) 27 %, BIGELOW (14) 29,5 %, Madame KARLIN WEISSMANN (59) 34,2 %, NEIMANN (84) 50 %, SPRAUEL (103) 33 %. Nous avons décelé une évolution métastatique dans 2 cas sur 11, sous forme de métastases pulmonaires.

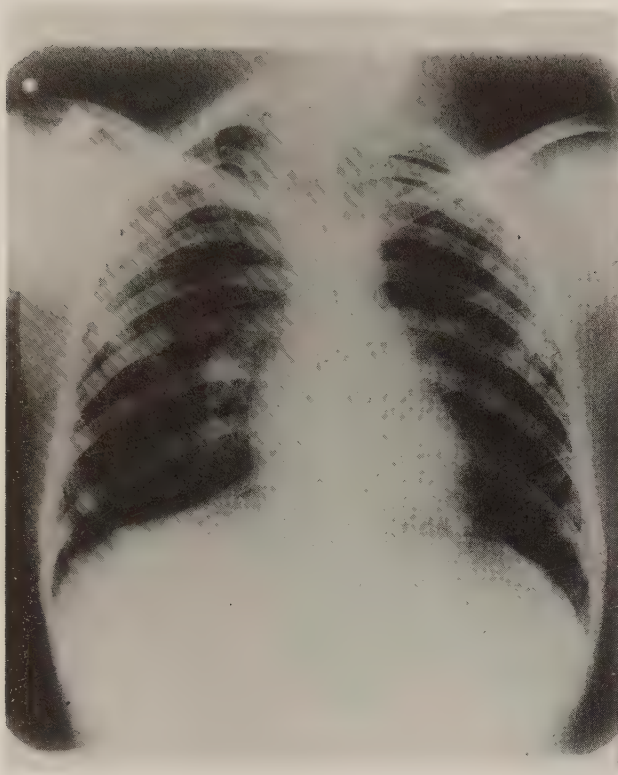
En fait, si l'on considère le nombre de métastases découvertes grâce à l'autopsie, la fréquence métastatique s'élève. CLELAND arrive ainsi à un pourcentage de 60 % des cas autopsiés, KASAI et WATANABE (59 bis) 63,9 %.

Toutes les études s'accordent pour donner la première place au poumon dans l'ordre des fréquence des atteintes métastatiques. En effet, cet organe est le plus exposé aux embols néoplasiques comme dans la majorité des cancers, et d'autant que les poumons sont proches du foie.

La deuxième place des localisations métastatiques se partage suivant les différents auteurs entre le squelette, les ganglions. Viennent ensuite les localisations cérébrales, pleurétiques, diaphragmatiques, pancréatiques, spléniques, surrénaliennes, rénales, péricardiques.

L'évolution pulmonaire peut être très précoce. Nous avons eu la possibilité dans un cas (7) d'observer des métastases pulmonaires, et nous avons eu l'occasion de voir un cliché pulmonaire réalisé 7 ans auparavant et celui-ci présentait déjà une image suspecte d'être métastatique alors que par ailleurs le cancer du foie était totalement silencieux.

En conclusion : il semble donc que tous les organes puissent être atteints par un processus métastatique du cancer primitif du foie mais il faut retenir la grande fréquence des métastases pulmonaires qui peuvent être précoces.



Cas 7 :

Métastases pulmonaires diffuses de découverte précoce.

III- RESULTATS DE L'HEPATECTOMIE

Nous ne pouvons pas nous baser sur notre statistique pour nous forger une opinion personnelle sur la valeur de l'hépatectomie réglée en tant que thérapeutique du cancer primitif du foie chez l'enfant.

Cependant, dans la littérature nous trouvons un grand nombre d'arguments en faveur de l'acte chirurgical.

Nous rapporterons les conclusions de FOSTER (42) qui a réuni les cas de FISH, (39), D'ISHAK (56), et 37 cas différents de la littérature.

Une fois exclus les décès opératoires, et post-opératoires, soit 23 % des cas, et en suivant les enfants qui ont survécu au delà de 5 ans et ceux décédés, on obtient un taux de survie de 33,3 % à 5 ans, il faut y ajouter 22 cas d'enfants vivants sans récurrence à moins de 5 ans, mais dont il est difficile de dire qu'ils sont saufs, et un certain nombre de cas où les enfants survivent à moins de 5 ans mais avec des récurrences.

Si l'on ramène le nombre d'enfants à plus de 5 ans au nombre total des cas ayant justifiés d'un acte opératoire, on obtient 14 cas sur 91, soit un succès de 15,4 % des cas. Ce taux élevé de succès total nous semble justifié. Le risque opératoire même si celui-ci est élevé.

KASAI et WATANABE (59 bis) axent leur travail sur le pronostic opératoire suivant l'âge des enfants, de cette étude il ressort que le pronostic est d'autant meilleur que l'enfant opéré à un âge inférieur à 1 an.

Enfin, une dernière constatation peut être réalisée à la lumière de ces cas, il semble que les rechutes ou récurrences ont tendance à se produire dans les deux premières années, au delà de la troisième de survie elles commencent à devenir fortement improbables.

En conclusion : à l'heure actuelle, il paraît certain que la seule chance sérieuse de survie d'un enfant porteur d'une tumeur maligne localisée à un lobe et exempt de métastase soit la chirurgie.

Cependant, nous avons vu que dans certains cas le traitement de la métastase peut être entrepris avec succès. La présence d'une métastase peut ne pas être une contre indication absolue à l'acte chirurgical.

SIGNES CLINIQUES RADIOLOGIQUES BIOLOGIQUES

OBS	AGE	SEXE	DEBUT	APPEL	PHYSIQUE	RADIOGRAPHIE	ARTERIOGRAPHIE Splénoportographie	SCINTIGRAPHIE	V.S.	N.F.	TESTS HEPATIQUES	FOETO PROTEINE
1	11 m.	M	1 m.	- gros ventre, - vomissements, - anorexie, - T° clocher, - baisse E.G.	T. hypochondre D. Circulation coll. souffle systolique épigastrique.	Poumons N. Ostéoporose squelette. U.I.V. efface- ment. pyélo- gramme droit re- foulé en bas.	S.P.G. tronc porte refoulé en bas. arborisations grêles et étirées, énormes lacunes.	Hypertrophie hépatique. Lacu- ne aspect maré- cageux du lobe droit.		Anémie. leucocytose Hg. abaissée.	prothrombine 60 % Tests floc. + + + Hyper alpha 2 glob. SGOT augmentée.	
2	1 an	F	4 m.	- anorexie - retard staturo- pondéral. - ballonnement.	Foie non perçu, hypotonie mus- culaire, dénutri- tion. hypother- mie.	ostéoporose squelette.				Anémie. Hg. abaissée.		
3	1 an	M	3 à 4 j.	- douleurs post prandiales, - somnolence.	masse sous cos- tale Gauche. dure, irrégulière.	poumon N abdomen N lavement baryté N. estomac refou- lement de la par- tie Hte de l'esto- mac par t. Gche. U.I.V. abais. rein G				Normale		
4	1 an 1/2	M	1 m.	- gros ventre	T. hypochondre Dt	Poumons N. U.I.V. N.	artério. en cours d'évolution, grosse T. non vascularisée interessant les deux lobes.			Anémie Leucocytose.	SGOT SGPT augmentées prothrom- bine 90 % Tests Floc. ++	
5	8 ans 1/2	M	20 j.	- gros foie Gch. - douleur épiso- diques, - asthénie subic- tère - amaigrissement - T° clocher.	Hépatomégalie 2 T.D. dure bosselée.	U.I.V. N. cholecystographie squelette N.			50 %	leucocytose Hg. abaissée.	SGOT augmentée SGPT normale	
6	14 ans 9 m.	M		baisse E.G fièvre	hépatomégalie 2 T. mains dure lisse - circulation collatérale.	poumon N. estomac refoulé	aspect lacunaire				prothrombine 84 % alpha 1 glob. augmen- tée gamma glob. au- gmentée	négative

SAGES	LAPAROTOMIE	DIAGNOSTIC POSE	SIEGE TUMEUR	METASTASE	TRAITEMENT Chirurgical	TRAITEMENT Radiologique	TRAITEMENT Chimique	EVOLUTION	AUTOPSIE
cholamines A N	pas d'ascite, gros gros foie régulier biopsie : steatose modérée, ponc- tion à côté.	HEPATOME ou HEMANGIOME	lobe droit			515 r. puis 670 r.	5 F.U. (1 gr.)	10 mois foie double de volume	biopsie post mortem <i>HEPATOME</i>
tions iodées isées		MYXOEDEME						40 jours hyperthermie terminale	foie macroscopi- quement normal ana path. <i>HEPATOME</i>
cholamines mentées naline nor- aline augmen- A augmenté.	T. hépatique mul- nodulaire surtout lobe G. un nodule lobe droit.	HEPATOME	Prédominance lobe G. un nodule D.		Impossible	195 r.	5 F.U. 100 mg.	2 mois foie double de volume.	
	T. du lobe D.	HEPATOBLASTO- ME.	Lobe droit	Pulmonaires en cours d'évolution			5 F.U. 2 gr. 600 cyclophospha- mide 1 gr. 200 VINCRISTINE 4 mg. 500	2 mois - 20 jours foie double de volume. oedème des M.I.	
	Foie bourré de nodules blanchâ- tres de toutes tailles.	HEPATOME	diffus	Intrahépatique ?			5 F.U. 100 ou 200 mg	41 jours. 12 jours après intervention, hé- morrhagie int. pro- bable.	
hydroxycorti- coides N.	gros foie bosselé abcédé.	HEPATOME	2 lobes				5 F.U. 5 gr. cyclophospha- mide : 1 gr 800	12 mois en 3 temps 1) 2 mois amélio- ré par émétine, 2) traumatisme reprise évolutive diagnostic chimio- thérapie 3) après arrêt chi- mothérapie évolu- tion ascite circula- tion col. décès.	

SIGNES CLINIQUES RADIOLOGIQUES BIOLOGIQUES

OBS.	AGE	SEXE	DEBUT	APPEL	PHYSIQUE	RADIOGRAPHIE	ARTERIOGRAPHIE Splénoportographie.	SCINTIGRAPHIE	V.S.	N.F.	TESTS HEPATIQUES	FOE PROT.
7	16 ans	M	7 ans	asthénie point de côté hypochondre droit à l'effort	hépatomégalie nodulaire insen- sible 4 T.D.	estomac intestin refoulés par une T. hypochondre Dt. métastases pulmonaires.		Hypertrophie et lacunes multiples	40 %	leucocytose eosinophilie	B.S.P. N. prothrombine N. protéine sérique aug- mentées, alpha 2 glo- bulines augmentée	néga
8	3 ans	M	3 m.	tuméfaction de l'épigastre.	T. épigastrique	empreinte d'une T. hépatique sur la poche gastrique refoulant l'esto- mac à gauche.		plusieurs norma- les après hépatec- tomie.		leucocytose		posit 2 rep en po opér. néga
9	5 ans	F	1 à 2 m.	gros ventre.	T. hypochondre Dt	poumons : dia- phragme surélevé.	artériographie : tronc coeliaque et artère hé- patique refoulés à G. et en bas, l'artère hé- patique est concave en haut, refoulement de la stomacique, foie hypervascularisé 2 ^e artério.: en cours et diminution de la T.	en cours de Tt. hépatomégalie avec zone lacunaire anérieure du lobe Gh. empiète à Dt en faveur de la T. primitive.		anémie leuco- cytose Hg. abaissé, moel- le irritative.		néga
10	7 ans	F	5 ans	douleurs hépati- ques dyspepsie asthénie subictère.	T. hépatique de plus de 10 cm surtout lobe G. température.	urotomographie: opacité hépatique importante. Bifi- dité rein G. pou- mon diaphragme surélevé lors de la récidive.	artériographie lors de la rechute, branche Dt hépatique enrrou- lée autour de la tu- meur avec néo-vas- culature		25 %	normale	tests floculation + SGPT augmentés électrophorèse N.	
11	11 ans	M	5 m.	gros ventre, dou- leurs épisodi- ques sous costales sous scapulaires	énorme hypochon- dre G. circulation collatérale pâleur matité lobe D.	poumons : suré- lévation coupole diaphragmatique D. UIV rein D. refoulé. crâne N.	splénoportographie imprégnation insuf- fisante du tissu hépa- tique.		10 %		Prothrombine 62 % enzymes augmentés alpha 2 globulines augmentées. bilirubi- ne libre augmentée.	

Toutes les interventions chirurgicales ont été pratiquées dans les Service de Monsieur le Professeur Jaubert de BEAUJEU, à l'exception du cas 6 où elle fut réalisée par Monsieur le Professeur GODINOT

SAGE	LAPAROTOMIE	DIAGNOSTIC POSE	SIEGE TUMEUR	METASTASE	TRAITEMENT Chirurgical	TRAITEMENT Radiologique	TRAITEMENT Chimique	EVOLUTION	AUTOPSIE
N. abaissé	foie marronné avec nodules ombiliqués.	HEPATOME	2 lobes	Pulmonaires	--	--	5 F.U. cyclophosphamide VINCRISTINE	1 an 1/2 stabilité 11 mois puis légère évolution, régression sous VINCRISTINE, diminution des métastases décès brutal, hémorragie ipt. ?	
	T. du lobe G. face inférieure hypervascularisée occupant les 2/3 du lobe. Nbrs. calcifications.	HEPATOBLASTOME	Lobe G.		Hépatectomie partielle digitale		5 F.U. 4 gr 375 VINCRISTINE 14 mg.	bonne depuis 1 an 1/2	
	non pratiquée du fait de l'aspect hypervascularisé de la tumeur.	T. primitive du foie	prédominance G. atteint D.			1 900 r/T.	5 F.U. 2 gr. VINCRISTINE 12 mg.	6 mois foie double de volume, ascite . décès brutal.	
A. N.	T. légèrement rosée, dure, limitée au lobe G.	MYXOME du foie.	Lobe G. récidive D.	Hépatiques secondaires ?	hépatectomie réglée G. 360 gr. complication fistule biliaire.	Irradiation stade terminal à titre antalgique, bon résultat.	5 F.U. METHOTREXATE VELBE Cyclophosphamide	bonne 12 mois évolution, décès 5 mois après rechute, état de cachexie.	
	T. intra hépatique	MYXOME				3000 r/T. légère régression.	5 F.U. 750 mg.	2 mois 20 jours cachexie, décès crise épileptiforme.	

CONCLUSIONS

A partir de nos observations et de celles trouvées dans la littérature nous pouvons conclure que les tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant sont relativement fréquentes dans le cadre de la cancérologie infantile puisqu'elles représentent 2 % des tumeurs solides.

Cette étude nous a permis de constater deux taux d'incidence élevés suivant l'âge, le premier étant situé entre 0 et 2 ans, le second après 5 ans, de cette constatation nous nous avons essayé de démontrer la possibilité d'existence de deux grands types d'origine, le premier congénital, et le second s'apparentant aux origines des tumeurs malignes primitives du foie de l'adulte.

Nous constatons que la scintigraphie, l'artériographie sélective sont des éléments importants de l'étape diagnostic. De même que l'alpha 1 foetoprotéine qui possède non seulement un intérêt diagnostic mais aussi pronostic pour la surveillance de l'évolution et de la thérapeutique.

Cependant, le seul moyen certain du diagnostic positif reste l'examen anatomopathologique réalisé grâce à la laparotomie exploratrice, prélude au traitement de choix, malheureusement pas toujours réalisable, l'acte chirurgical qui malgré un risque opératoire élevé (23 %) permet un taux de survie à 5 ans et sans signe d'évolution de l'ordre de 15 % des enfants opérés.

Le pronostic opératoire paraissant d'autant meilleur que les enfants ont moins de 1 an.

La chirurgie d'exérèse à visée radicale étant la seule thérapeutique qui permet des succès à long terme pour cette tumeur considérée comme hautement maligne.

CONCLUSIONS

Ces dernières années, les tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant ont intéressé de nombreux auteurs pour trois raisons principales.

- 1) La découverte d'un test biologique, l'alphafoetoprotéine qui permet un diagnostic rapide, facile, et qui peut assurer la surveillance de la thérapeutique.
- 2) Les progrès de la radiologie, avec l'artériographie sélective qui permet des interventions chirurgicales dans de meilleures conditions.
- 3) La thérapeutique avec l'avènement de la chirurgie d'excision à visée radicale permet des succès à long terme pour cette tumeur considérée comme hautement maligne et des survies de plus de 5 ans.

Le Président de la Thèse :

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Alexis-Carrel

M. DARGENT

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 12 janvier 1972

Professeur C. GIROD

Le Premier Vice-Président
de l'Université, Président du Comité
de Coordination Médicale,

R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABELEV G.I., ASSECRITOVA**
Embryonal serum alpha globulin in cancer patients diagnostic value.
Int. J. Cancer, 2, 551-558, 1967.
- 2 - ALAGILLE D.**
Les gros foies du nourrisson et de l'enfant.
Revue du Prat. XII 32, 3453-3461.
- 3 - ALAGILLE D.**
Tumeur du foie et hépatectomie réglée chez le nourrisson.
Cahier Collège Med. Hôp. Paris 1961, 2, 495-499.
- 4 - ALCADE V.M., TRAISMAN H.S. et BAFFES T.**
Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood.
Amer. J. Dis' child. 1962, 104, 245-251.
- 5 - ALLISON R.M. et WILLIS R.A.**
An ossifying embryonic tumour of an infant's liver.
J. Path. Bactériol. 1956, 72, 155-159.
- 6 - ANDERSEN D.H.**
Tumors of infancy and childhood.
Cancer, 1951, 4, 890.
- 7 - ANDRIEU**
A propos de l'existence de l'alpha 1 foetoprotéine en dehors de l'hépatome.
Presse Médicale 79, 36, 1595.
- 8 - ANTOINE M., PIRSON**
Le diagnostic radiologique de quelques tumeurs abdominales chez l'enfant.
J.Radiol. Electrol. 1961, 42, 433-446.

- 9 - **BAGGENSTOSS A.H.**
Pathology of tumors of livers in childhood and infancy in T. of liver.
PACK & ISLAMI - Springe Verlag Berlin, 1970.

- 10 - **BANKOTO N'GOLE N'KOLO**
Etude statistique de 50 cas de C.P.F. dans la région lyonnaise.
Thèse LYON, 1964.

- 11 - **BEHRLE F. C., MANTZ, OLSON, TROMBOLO**
Virilisation accompagnant hepatoblastoma.
Pediatrics 1963, 32, 2, 265.

- 12 - **BENSON R.P.**
Primary carcinoma of the liver in infancy with a case report of colored infant.
S. Afr. Med. J. 1958, 32, 845, 849.

- 13 - **BERNADES P. et Coll.**
Présence de l'alpha 1 foetoprotéine sérique dans quatre cas de cancers digestifs primitifs autres que l'hépatome.
L. Presse Médicale. 71, 79, n° 36, p. 1585-1587.

- 14 - **BIGELOW N. H. et WRIGHT A. W.**
Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood.
Cancer, 1953, 6, 170-178.

- 15 - **BODIAN M. et WHITE L.L.R.**
Neoplastic disease in childhood.
Great Ormond Street J. 1952, 4, 105-117.

- 16 - **BOURGOIN**
Le C.P.F. à Dakar. Thèse 1967.

- 17 - **BOURGOIN et Coll.**
La recherche systématique de l'alpha foetoprotéine chez les malades cancéreux.
Cahier Med. Lyonnais, 46, 37, 3019-3024. 1970.

- 18 - **BOURREILLE J. et Coll.**
Existence d'alpha 1 foetoprotéine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique.
Press. Méd. 1970, 78, 1277-1278.

- 19 - **BRADHAM R.R. et Coll.**
Survie prolongée d'un cas de cancer primitif du foie.
Surgery, 1965, 57, 767.
- 20 - **BROLEN**
Cancer primitif du foie chez un garçon de deux ans.
Acta Ped. 1950, 39, 441 - 445.
- 21 - **BURKHARD, EVERSON et COLE "In Liver 1966"**
Spontaneous regression of cancer.
- 22 - **BURTIN**
Foetoprotéines et hépatomes.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 14, 553 - 555, 1969.
- 23 - **CASTEL R.**
Contribution à l'étude des cancers primitifs du foie chez l'enfant.
Thèse Lille, 1953.
- 24 - **CATHALA J.**
L'adénome solitaire – Contribution à l'étude des tumeurs primitives du foie.
Thèse Paris, 1921.
- 25 - **CHABAL J., COUDOTE**
Cancer primitif du foie chez l'enfant – A propos de deux cas.
Bull. Soc. Med. Af. Noire, 13, 593 - 603, 1968.
- 26 - **CHANDLER E.M., WALTERS W.D.**
Solitary liver tumors in childhood – Report of two cases.
Ann. Surgery 1964, 160, 986 - 993.
- 27 - **CHAMPEAU, ARSAC**
Cancer primitif du foie chez l'enfant, reconnu par l'angiographie et traité par
exérèse et antimitotiques.
Sem. Hôp. de Paris 1968, 29/6, 1991 - 1992.
- 28 - **CHARLAS R., LARAKI N.**
Cancer primitif du foie chez l'enfant.
Maroc. Med., 36, 403 - 405, 1957.

- 29 - CLATWORTHY H.W.
Primary tumors of liver in infant and children.
Arch. Dis. Child. 1960, 35, 22-28.
- 30 - CLATWORTHY H.W., BOLES
Liver tumors in infancy and childhood.
Ann. of Surgery, 154, 475-484, sept. 1961.
- 31 - CONDAT, GADRAT
Epithélioma primitif du foie chez un enfant de 3 mois.
Arch. Med à Enfant, 40, 521-526, 1937.
- 32 - DEBRE R., MOZZICONACCI E. et HABIB R.
L'hépatoblastome.
Arch. Franç. de Péd. 11, 1013-1034, 1954.
- 33 - DECKERS C., ABELEV G.I.
Increased sensitivity of the method of double diffusion in agar by modification of the technique of Ouchterlony.
H. Peeters (ed. Proc. 10th Coll. Prot. Biol. Fluids, Bruges 1962, p. 132, Elsevier, Amsterdam (1963).
- 34 - DELATTRE J., BUISINE
Epithélioma primitif du foie chez une fille de trois ans.
Concours Médical 1953, 2, 151.
- 35 - DESBUQUOIS et Coll.
Deux observations d'hépatoblastome chez l'enfant.
Ouest Méd. 22 n° 12, 1046-1052, Juin 1969.
- 36 - DILLARD B.M.
Experience with twenty six hepatic lobectomies and extensive hepatic resections.
Surgery 1969, 129, 249-257.
- 37 - EL DOMEIRI et Coll.
Primary malignant tumors of the liver.
Cancer 1971, 27, 7-11.

- 38 - **FAJERS C.M., FALKMER**
Primary carcinoma of the liver and giant cell hepatitis in infancy.
Acta. Ped. 1960, 49, 69-110.
- 39 - **FISH J.C. et Coll.**
Primary cancer of the liver in childhood.
Arch. Surg. 1966, 93, 355-359.
- 40 - **FLORENTIN P.**
Hépatoblastome chez un nouveau-né.
Ann. Anat. Path. Paris, 1, 507-513, 1956.
- 41 - **FONTAINE et Coll.**
A propos d'un cas d'hépatoblastome malin du nourrisson.
Lille Méd. 1966, 117, 789-794.
- 42 - **FOSTER J.H.**
Survival after liver resection for cancer.
Cancer 1970, 26, n°3, 493-502.
- 43 - **FRAUMENI J. et Coll.**
Primary carcinoma of the liver in childhood an epidemiologic study.
J. of the Nat. Cancer Institute, 1969, 40-5, 1087-1099.
- 44 - **FRAUMENI et Coll.**
Hepatoblastoma in infant sisters.
Cancer Nov. 1969, 24 n°5, 1086-1090.
- 45 - **FREDENS M.**
Angiography in primary hepatic tumors in children.
Act. Radiol. 8, 193-200, 1969.
- 46 - **GRUMBACH**
Hépatoblastome chez une enfant de 7 ans.
Arch. Mal. App. Digestif. 1963, 52, 12, 1325-1329.
- 47 - **GUILLEMINET**
Les néoplasies viscérales malignes de l'enfance étude, thérapeutique.
Rapport au 11ème congrès de Pédiatrie de langue française, Lyon 1947.
Volume des rapports, 339, 443, Cartier éd. Lyon.

- 48 - **HARGREAVES** et Coll.
Hepatome virilisant.
Arquivos de Pathologia, 1963, 35, 79-81.
- 49 - **HARTEMANN, GILLY, CAMPOPAYSAA, LARBRE F.**
Hamartome hépatique du nourrisson à propos de 2 observations.
Rev. Lyonnaise Méd. 18, 12, 423-430. 1969.
- 50 - **HERMANN R.E., LONSDALE D.**
Chemotherapy, radiotherapy and hepatic lobectomy for hepatoblasma in an infant.
Report of a survival.
- 51 - **HOE E., TUAN X.**
Cancer primitif du foie chez un nourrisson de 14 mois.
Nourrisson, 1951, 6, 248-253.
- 52 - **HOUSTEKJ, MASOPUST J., KITHIER J. et RADL J.**
Hepatocarcinoma in association with a specific fetal alpha globulin (fetoprotein).
J. Pediat. 72, 186-195, 1968.
- 53 - **HULL N.I. et Coll.**
Alpha fetoprotein in monkeys with hepatoma.
Proc. Assoc. Cancer Research. 9, 33-36, 1968.
- 54 - **HUNG, BLIZZARD**
Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotrophin.
J. Pediat. 63, 895-903.
- 56 - **ISHAK K.G., GLUNZ P.R.**
Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood.
Report of 47 cases Cancer 20, 396-422, 1967.
- 57 - **ITO J., JOHSON W.W.**
Hepatoblastoma and hepatoma in infancy and childhood.
Arch* 1969, 87, 259-266. *Path.
- 58 - **JONES E.**
Primary carcinoma of the liver with associated cirrhosis in infants and children.
Arch. Path. 1960, 70, 5-12.

- 59 - **KARLIN-WEISSMANN Mme,**
Contribution à l'étude documentaire et critique des tumeurs malignes des organes digestifs abdominaux chez l'enfant.
Thèse Nancy, 1939.
- 59^{bis} - **KASAI et WATANABE**
Histologic classification of the liver cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evolution. A study of 70 cases collected in Japan.
Cancer, 1970, 25, 3, 551-563.
- 60 - **KATTAN K. et Coll.**
Calcified foci in primary carcinoma in infancy.
Israël Med. J. 1959, 18, 296-298.
- 61 - **KEMPF J., KORN R,**
Le cancer primitif du foie chez l'enfant.
Ann. Anat. Path. 1956, 1, 514-547.
- 62 - **KEYZER L., BUYL**
Les calcifications intrahépatiques chez le nouveau-né.
Ann. Pédiat. 45, 674, 1969.
- 63 - **KNOX W.G.**
Partial hepatectomy for primary carcinoma of the liver in childhood.
Cancer, 1958, 5, 1044-1048.
- 64 - **KOOP C.E.**
Abdominal tumours in infants and children.
Arch. Dis. Child. 1960, 35, 1-16.
- 65 - **KOSENOW W. et Coll.** **Maturité sexuelle précoce par C.P.F.**
Monatsschrift für kinderheilkunde. 115, 1, 67, 37, 46.
- 66 - **KRATKOVA E.**
Multinodular liver carcinoma in cirrhosis following infectious hepatitis in a 8 years old boy.
Cesk. Onkol. 1956, 3, 128-136.

- 67 - **LABRUNE M.**
Etude radiologique des tumeurs du foie chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. 27, 992, Nov. 70.
- 68 - **LASCARI**
Traitement par la vincristine d'un hépatoblastome probable chez un nourrisson.
Pediatrics 1970, 45, 1, 109-112.
- 69 - **LEE C.M., NEWSTEDT J.R. et SIDDALO**
Large abdominal tumors of children.
Ann. Surg. 143, 803-813, 1956.
- 70 - **LEFEVRE J., SAUVEGRAIN J., FAURE C., GUY E., BISSON A.**
Le diagnostic radiologique des tumeurs abdominales au cours de la première enfance.
J. Radiol. électrol. 1953, 34, 483-491.
- 71 - **LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH, COLIN, ROUX M., GENYL C., et GABILAN J.G.**
Cirrhose congénitale et familiale rachitisme vitamino résistant avec diabète glucophosphoaminé, hépatome terminal.
Pédiat. 1961, 16, 221-229.
- 72 - **LORTAT, JACOB J.C., ROBERT**
Hépatectomie droite réglée.
Press. Méd. 60, 549, 1952.
- 73 - **MARTIN L., WOODMAN K.**
Hepatic lobectomy for hepatoblastoma in infants et children.
Archives of surgery, 1969, 98, 1. 17.
- 74 - **MARQUES P.**
Les cancers du foie chez l'enfant place de la radiothérapie dans leur traitement, communication aux 2 journées hispano-françaises de pathologie digestive, Pampelune, 4-6 juillet 61.
- 75 - **MASON H.H., et ANDERSEN**
Glycogen diseases of liver with hepatoma case report with metabolic study.
Pediatrics 1955, 16, 785-799.

- 76 - **MASON J.B., SPEESE J.**
Tumor of liver of adrenal origin.
Ann. Surg. 1933, 97, 150-153.
- 77 - **MASOPUST J., KITHIER**
Occurence of foetoproteine in patients with neoplasms and non neoplasics diseases.
Int. J. Cancer, 3, 364-373, 1968.
- 78 - **MAWAS, BUFPE, BURTIN.**
Influence of age on alphafoetoprotein incidence.
The Lancet, 13th june 1970.
- 79 - **MAWAS, BUFPE, LEMERLE, SCHWEISGUTH, BURTIN.**
Recherche immunologique de l'alpha 1 foetoprotéine dans les Tumeurs primitives du foie et les tératomes malins.
Arch. Franç. Ped. 1969, 26. 779-790.
- 80 - **MERSHEIMER W.L.**
Successful right hepatectomy for primary neoplasm .
Bull. New-York, Med. Coll. 1953, 16, 121-125.
- 81 - **MILMAN D.H., GRAYSEL D.M.**
Mixed tumour of the liver. Report of a case with review of the litterature.
Amer. J. of Dis. Child. 1951, 81, 408-420.
- 82 - **MISUGI K. et Coll.**
Classification of primary tumors of liver in infancy and childhood.
Cancer, 20, 1760-1771, 1967.
- 83 - **MOORE T.C.**
Liver tumors in infancy and childhood, discussion.
Ann. Surgery, 1961, 154, 483-484.
- 84 - **NEIMANN N., RAUBER, MANCIAUX, PREVOT, DUPREZ.**
Tumeurs malignes du foie chez l'enfant.
Rev. Int. Hepatologie, tome 13, 2, 1963, 81-129.
- 85 - **NIKAIDOH, BOGGS, SWENSON.**
Liver tumors in infants and childhood. Clinical and pathological analysis of 22 cases.
Arch. of Surg. 1970, 101, 2, 245-257.

- 86 - NIXON H.H.**
Hepatic tumours in childhood and their treatment by major hepatic resection.
Arch. Dis. Childhood, 40, 210, 1965, 169-172.
- 87 - OKUYAMA K.**
Primary liver cell carcinoma associated with biliary cirrhosis due to congenital bile duct atresia.
J. of Pediatrics, 1965, 67, 1, 89-93.
- 88 - OTAKI et Coll.**
Right hemihepatectomy for primary hepatoma.
Brit. Med. J. 1960, 23, 256-260.
- 89 - PACKARD G.B., PALMER H.D.**
Primary neoplasms of the liver in infants and children.
Ann. Surg. 1955, 142, 214-227.
- 90 - PANG SHU-CHAO**
Bony and cartilaginous hepatoblastoma.
J. Pathol. Bacteriol. 1961, 82, 273-280.
- 91 - PETERSON R. et Coll.**
A 5 years survival of an infant after surgical excision of an embryonal hepatoma.
Pediatrics 1961, 27, 474-477.
- 92 - RAFFUCI F.L.**
Management of tumours of the liver.
Surg. Gyn. Obst. 1970, 130, 371-389.
- 93 - REEVES R.L.**
Precocious puberty associated with hepatoma.
J. Clin. Endocr. Metab. 1959, 19, 1650-1660.
- 94 - ROTH et DUNCAN**
Primary carcinoma of liver after giant cell hepatitis of infancy.
Cancer, 1955, 19, 1650-1660.
- 95 - RUZICKA F.F., COULD H.R.**
Value of splenic portography in the diagnosis of intrahepatic and extrahepatic neoplasm. Amer. J. Med. 1960, 29, 434-443.

- 96 - SACREZ R., LAGOUTIERE M.**
Deux observations de cancer primitif du foie chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiatr. 1948, 5, 104-106.
- 97 - SAWYER C.D.**
Primary hepatoma in infancy.
J. Ped. 1950, 36, 508-511.
- 98 - SCHLAPFER.**
Les tumeurs hépatiques de l'enfant.
Revue Med. Suisse-Romande, 85, 179, 1965.
- 99 - SHAPIRO V.S.**
Primary cancer of the liver in children of mothers having sustained infections hepatitis in pregnancy.
Excerpta pediatrics 1960, 25, 191-203.
- 100 - SHORTER R.G., BAGGENSTOSS A.H., LOGAN G.B., HALLENBECK G.A.**
Primary cancer of the liver in infancy and childhood.
Pediatrics 1960, 25, 191-203.
- 101 - SMULDERS J., VAN GEFFEL R., DUSTIN P.**
Deux cas de cancer primitif du foie de la travée hépatique chez le nourrisson avec hématopoïèse intratumorale.
Ann. Anat. Path. 1956, 1, 493-506.
- 102 - SPAROHEZ, GHEORGHESCU.**
Photoscintigraphie dans le diagnostic des tumeurs hépatiques.
Revue Int. Hép. 1963, 13, 67-80.
- 103 - SPRAUEL J.**
Contribution à l'étude des cancers primitifs du foie chez l'enfant et chez le nourrisson.
Thèse Paris 1949.
- 103 bis. STARLZ et Coll.**
Clinical et pathological observations after orthopic transplantation of the human liver.
Sur. Gyn. and Obst. 128, 1969, p. 327.

104 - STEINER M.M.

Primary carcinoma of liver in childhood.

Amer J. of diseases Child. 1938, 55, 807-824.

105 - STONE N.C.

Primary carcinoma of liver in a boy aged of 20 months .

J. Ped. 1952, 41, 578-581.

106 - THEVENIN, FAYS, GRILLIAT.

A propos d'un hépatome, rôle de la chimiothérapie régionale .

Sem. Hôp. de Paris, 1968, 1995-1996.

107 - TIEN YU LIN, CHIOU CHIANG CHEN, WEN PIN LIU.

Cancer primitif du foie chez le nouveau-né et chez l'enfant, à propos de 21 cas.

Surgery, 60,6, 1275, 1281, 1966.

108 - TOMLINSON W.J., WOLF.

Primary liver cell carcinoma in infancy report of two cases one showing calcifications.

Am. J. Clin. Path. 12, 321, 327, 1942.

109 - WATKINS

Primary carcinoma of the liver in an infant, right lobectomy with six years survival.

Ann. Surg. 1965, 162, 264, 266,

110 - WILLICH E.

Tumeurs abdominales malignes chez l'enfant diagnostic et traitement dans 134 cas.

Ann. Rad. 13, 163, 168, 1970.

111 - WOOD H.

Generalized essential Xanthomathomatosis (type Niemann Pick) associated with primary carcinoma of the liver in an infant.

Arch. Path. 1938, 26, 873-881.

112 - WUESTER W.O., KNAUER W.H.

Complete right lobectomy hepatic for rare teratoid liver cancer in infancy.

Cancer 1956, 9, 848-850.

113 - ZUCKER M.B. SIEGEL, CLIFFTON, BELLEVILLE, HOWLAND, GROSSI.

The effect of hepatic lobectomy on some blood clotting factors and on fibrinolysis.

Ann. Surg. 1957, 146, 772.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
EPIDEMIOLOGIE	4
I - L'AGE	5
II - LE SEXE	9
III- INCIDENCE	10
IV- ETIOLOGIE	14
 E TUDE CLINIQUE	
I - LES SIGNES D'APPEL	20
II - LES SIGNES PHYSIQUE	23
 LES EXAMENS PARACLINIQUES	
I - LA RADIOGRAPHIE	27
II - LA SCINTIGRAPHIE	34
III- LES EXAMENS DE LABORATOIRE	37

L'ALPHA 1 FOETO PROTEINE

I - INTRODUCTION	41
II - HISTORIQUE	42
III- CARACTERISTIQUES DES FOETOPROTEINES	45
IV- MATERIEL ET METHODE DE DETECTION DE L'ALPHA 1 FOETOPROTEINE	46
V - RESULTATS DE LA RECHERCHE DE L'ALPHA 1 FOETO- PROTEINE	46
VI- DISCUSSION DE LA VALEUR DE L'ALPHA 1 FOETO- PROTEINE	48

LE DIAGNOSTIC POSITIF

I - LA PONCTION BIOPSIE TRANSCUTANEE	51
II - LA LAPAROSCOPIE	51
III- LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE	52
IV- LE SIEGE DE LA LESION	52

L'ANATOMOPATHOLOGIE

I - LES TUMEURS MALIGNES EPITHELIALES	55
II - LES TUMEURS D'ORIGINE MESENCHYMATEUSE	57

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - LA RECONNAISSANCE DE L'HEPATOMEGALIE	60
--	----

II - LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	60
LE TRAITEMENT	
I - LA RADIOTHERAPIE	67
II - LA CHIMIOOTHERAPIE	69
III- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL	70
EVOLUTION ET RESULTATS	
I - L'EVOLUTION GENERALE	74
II - LES METASTASES	75
III- RESULTATS DE L'HEPATECTOMIE	77
NOS OBSERVATIONS	78
CONCLUSIONS	80
BIBLIOGRAPHIE	82

